



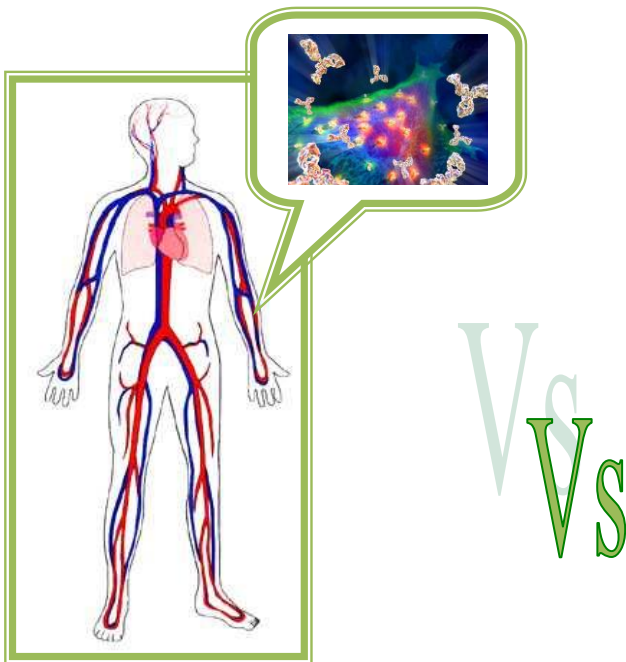
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πτυχιακή εργασία

**Αλλαγές σε δείκτες συστηματικής φλεγμονής μετά από
διαιτητική παρέμβαση σε υπερλιπιδαιμικούς ενήλικες**

Μαργιώλα Παναγιώτα

A.M. : 20421



Επιβλέπων Καθηγητής:

Νομικός Τζώρτζης, Επίκουρος Καθηγητής

Τριμελής επιτροπή:

Νομικός Τζώρτζης, Επίκουρος Καθηγητής

Μανιός Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής

Φραγκοπούλου Ελισάβετ, Λέκτορας

Αθήνα, Φεβρουάριος 2010



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πτυχιακή εργασία

**Αλλαγές σε δείκτες συστηματικής φλεγμονής μετά από
διαιτητική παρέμβαση σε υπερλιπιδαιμικούς ενήλικες**

Μαργιώλα Παναγιώτα

A.M. : 20421

Αθήνα, Φεβρουάριος 2010

Αφιερωμένη στους
αγαπημένους μου γονείς
και στο Νίκο!!

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντά μου, **κ. Νομικό Τζώρτζη**, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση, τις γνώσεις και τη συμπαράσταση που μου προσέφερε κατά την συγγραφή της εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της επιτροπής μου, τον **κ. Γιάννη Μανιό** για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την ευκαιρία που μου πρόσφερε να συμμετέχω στα προγράμματά του αποκτώντας έτσι ανεκτίμητες εμπειρίες και την **κ. Φραγκοπούλου Ελισάβετ** για τις γνώσεις που μου παρείχε κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Δεν θα μπορούσα όμως να μην ευχαριστήσω την **Μαρία Πετρογιάννη** για την άψογη συνεργασία που είχε μαζί μου, τη παροχή επιστημονικών δεδομένων και τη βοήθειά της έτσι ώστε να μπορώ να ολοκληρώσω την εργασία μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να πω και στους αγαπημένους φίλους και συμφοιτητές μου για την ηθική και ψυχολογική υποστήριξη που μου προσέφεραν αλλά και στην οικογένειά μου που είναι πάντα δίπλα μου, με βοηθούν, με στηρίζουν και χάρη σε αυτούς μπορώ και πραγματοποιώ τα ονειρά μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	9
ABSTRACT	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο</i>	
<i>ΦΛΕΦΜΟΝΗ</i>	13
1.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα	13
1.1.1 Μη ειδική ανοσολογική άμυνα	16
1.1.2 Ειδική ανοσολογική άμυνα	16
1.2 Φλεγμονή: βασικός μηχανισμός φυσικής ανοσίας	17
1.2.1 Γενικά	17
1.2.2 Φορείς φλεγμονώδους απόκρισης	19
1.2.2.1 Κυτταροκίνες	20
1.2.3 Βασικοί μηχανισμοί φλεγμονής	22
1.2.4 Οξεία και χρόνια φλεγμονή	28
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο</i>	
<i>ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΦΜΟΝΗ</i>	30
2.1 Ορισμός – έννοια συστηματικής φλεγμονής	30
2.2 Δείκτες συστηματικής φλεγμονής	31
2.3 Παράγοντες που επάγουν συστηματικοί φλεγμονή	39
2.3.1 Παχυσαρκία – Ινσουλινοαντίσταση	39
2.3.2 Αύξηση ηλικίας – Γήρανση	43
2.3.3 Κάπνισμα	46
2.3.4 Μεταγευματική κατάσταση (μεταγευματική υπερλιπιδαιμία και υπεργλυκαιμία)	47
2.3.5 Άλλοι παράγοντες	49
2.4 Δυσλιπιδαιμία (υπερχοληστερολαιμία) και συστηματική φλεγμονή	50

2.5 Παθολογικές συνέπειες της συστηματικής φλεγμονής.....	54
2.5.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη – Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2.....	54
2.5.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.....	56
2.5.3 Πήξη αίματος – Δημιουργία θρόμβων.....	57
2.5.4 Αλλαγές στο μεταβολισμό λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών.....	58
2.5.5 Κακοήθειες.....	58

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΦΜΟΝΗ.....	60
3.1 Ενεργειακή πρόσληψη και συστηματική φλεγμονή.....	61
3.2 Υδατάνθρακες και συστηματική φλεγμονή.....	62
3.2.1 Διαιτητικές ίνες.....	62
3.2.2 Γλυκαιμικός δείκτης / Γλυκαιμικό φορτίο.....	62
3.2.3 Δημητριακά ολικής αλέσεως.....	64
3.3 Σύσταση λίπους και συστηματική φλεγμονή.....	65
3.3.1 Χοληστερόλη.....	66
3.3.2 $\omega 3$ και $\omega 6$ πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.....	66
3.3.2.1 Ο ρόλος του α -λινολενικού οξέος στη ρύθμιση της φλεγμονής.....	69
3.3.2.2 Η σημασία του λόγου $\omega 6$ / $\omega 3$	70
3.3.3 Κορεσμένα λιπαρά οξέα.....	71
3.3.4 Τρανς λιπαρά οξέα.....	72
3.4 Φυτοστερόλες και συστηματική φλεγμονή.....	73
3.5 Αντιοξειδωτικές βιταμίνες και συστηματική φλεγμονή.....	74
3.5.1 Βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ.....	75
3.5.2 Βιταμίνη E.....	76
3.5.3 Καροτενοειδή και βιταμίνη A.....	77
3.6 Βιταμίνες του συμπλέγματος B, ομοκυστείνη και συστηματική φλεγμονή.....	78
3.7 Μαγνήσιο και συστηματική φλεγμονή.....	79
3.8 Σελήνιο και συστηματική φλεγμονή.....	80
3.9 Φαινολικές ενώσεις και συστηματική φλεγμονή.....	82

3.10 Συνδιαστική αξιολόγηση θρεπτικών συστατικών και διατροφικών προτύπων.....	83
3.10.1 Διατροφικά πρότυπα και συστηματική φλεγμονή.....	84
3.10.2 Μεσογειακή διατροφή.....	86

ΕΙΔΙΚΟ

ΜΕΡΟΣ	87
--------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΣΚΟΠΟΣ	87
---------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	88
--------------------------	----

5.1 Πρωτόκολλο παρέμβασης.....	88
--------------------------------	----

5.1.1 Ομάδες παρέμβασης.....	88
------------------------------	----

5.1.2 Προϊόν.....	89
-------------------	----

5.1.3 Διατροφικές συνεδρίες.....	89
----------------------------------	----

5.1.4 Μετρήσεις.....	90
----------------------	----

5.2 Μέθοδοι και εργαλεία εκτίμησης των αποτελεσμάτων.....	92
---	----

5.2.1 Ανθρωπομετρικές Μετρήσεις.....	92
--------------------------------------	----

5.2.2 Διατροφική Αξιολόγηση.....	92
----------------------------------	----

5.2.3 Εκτίμηση Φυσικής Δραστηριότητας.....	93
--	----

5.2.4 Αιμοληψία και Βιοχημικές Αναλύσεις.....	93
---	----

5.3 Στατιστική Ανάλυση.....	94
-----------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	95
---------------------------	----

6.1 Ανθρωπομετρικά και Βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού κατά την έναρξη της μελέτης.....	95
--	----

6.2 Διαφορές στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των τριών ομάδων παρέμβασης κατά την έναρξη της παρέμβασης.....	97
---	----

6.3 Συσχέτιση των επιπέδων της CRP και του WBC με ανθρωπομετρικού και βιοχημικούς δείκτες στην αρχή της παρέμβασης (baseline).....	99
--	----

6.3.2 Συσχέτιση των επιπέδων της CRP.....	99
---	----

6.3.1 Συσχέτιση των επιπέδων του WBC.....	102
---	-----

6.4 Συσχέτιση των επιπέδων της CRP και του WBC με ανθρωπομετρικού και βιοχημικούς δείκτες στην αρχή της παρέμβασης (baseline).....	106
6.4.2 Συσχέτιση των επιπέδων της CRP.....	107
6.4.1 Συσχέτιση των επιπέδων του WBC.....	110
6.5 Οι μεταβολές των επιπέδων της CRP και του WBC στις τρεις φάσεις της παρέμβασης.....	114
6.5.1 Οι μεταβολές των επιπέδων της CRP στο συνολικό πληθυσμό.....	114
6.5.2 Οι μεταβολές των επιπέδων της CRP ξεχωριστά σε άνδρες και γυναίκες.....	115
6.5.3 Οι μεταβολές των επιπέδων του WBC στο συνολικό πληθυσμό.....	117
6.5.4 Οι μεταβολές των επιπέδων του WBC ξεχωριστά σε άνδρες και γυναίκες.....	118
6.6 Επίδραση των μεταβολών ανθρωπομετρικών και βιοχημικών δεικτών στις μεταβολές των επιπέδων της CRP και του WBC κατά τη διάρκεια της παρέμβασης.....	121
6.1 Επίδραση των μεταβολών στα επίπεδα της Δ_2 CRP.....	121
6.2 Επίδραση των μεταβολών στα επίπεδα της Δ_2 WBC.....	123
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο	
ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	126
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	137
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	140

Περίληψη

Εισαγωγή: Η υπερχοληστερολαιμία έχει αποδειχθεί ότι προωθεί μια κατάσταση συστηματικής φλεγμονής. Η συστηματική φλεγμονή, η οποία επηρεάζεται σημαντικά από τη διατροφή, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη παθογένεια πολλών χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. **Σκοπός:** Ο σκοπός της παρούσα μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα ενός τρίμηνου συμβουλευτικού προγράμματος για τη διατροφή και το τρόπο ζωής (μόνο του ή σε συνδυασμό με τη χρήσης γάλακτος εμπλουτισμένο με φυτοστερόλες, ω3 λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικές βιταμίνες) στη μείωση των επιπέδων της CRP και του WBC μετρίως υπερχοληστερολαιμικών ασθενών, καθώς και η συσχέτιση των μεταβολών που σημειώθηκαν σε αυτούς τους δείκτες φλεγμονής με τις αντίστοιχες μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε βιοχημικούς και ανθρωπομετρικούς δείκτες.

Σχεδιασμός: Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη παρέμβασης (Randomized double-blind Trial).

Υλικά και Μέθοδοι: Ένα ομοιογενές δείγμα 90 ατόμων που εμφάνισαν ήπια υπερχοληστερολαιμία (40-60ετών) τυχαιοποιήθηκε σε 3 ομάδες: στην ομάδα παρέμβασης με το εμπλουτισμένο γάλα (PhG.: n=32), σε μια ομάδα με γάλα placebo (PG: n=29) και στην ομάδα ελέγχου (CG: n=29). Οι εθελοντές της PHG και της PG παρακολούθησαν εβδομαδιαίες συνεδρίες διατροφικής συμπεριφοράς και άσκησης, οι εθελοντές της CG έλαβαν ένα φυλλάδιο με γενικές συμβουλές σε θέματα διατροφικής συμπεριφοράς και άσκησης χωρίς καμία άλλη παρέμβαση. Στα άτομα μετρήθηκαν τα επίπεδα της CRP και του WBC στην αρχή της παρέμβασης, στον ένα μήνα και στους τρεις μήνες μετά την παρέμβαση και συσχετίστηκαν με βιοχημικούς, ανθρωπομετρικούς και διατροφικούς δείκτες. Χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson για την εύρεση στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων. Η αξιολόγηση της ελεγχόμενης υπόθεσης έγινε με τη χρήση της «Ανάλυσης Διακύμανσης Πολλαπλών Μετρήσεων (Repeated measures ANOVA)».

Αποτελέσματα: Από το σύνολο των συσχετίσεων που πραγματοποιήθηκαν στην αρχή της παρέμβασης βρέθηκε η αναμενόμενη θετική συσχέτιση της CRP με το WBC. Επιπλέον, τα επίπεδα του WBC φάνηκε ότι συσχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα του β-καροτενίου στον ορό και τη διαιτητική πρόσληψη μαγγανίου στο συνολικό πληθυσμό και στις γυναίκες, καθώς επίσης και με τη διαιτητική πρόσληψη χαλκού στους άνδρες. Όσον αφορά τη παρέμβαση, δε φάνηκε σημαντική διαφοροποίηση των μεταβολών τόσο της CRP, όσο και του WBC μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας placebo, ενώ φάνηκε κάποια διαφοροποίηση των δύο αυτών

ομάδων με την ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα ελέγχου τα επίπεδα της CRP παρέμειναν σταθερά και του WBC αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, ενώ στις άλλες δύο ομάδες όπου έλαβαν το γάλα (είτε συμβατικό, είτε εμπλουτισμένο) η CRP παρουσίασε μείωση και τα WBC δε φάνηκε να μεταβλήθηκαν ιδιαίτερα. Οι μεταβολές των επιπέδων της CRP συσχετίστηκαν θετικά με τις μεταβολές της ομοκυστεΐνης και της LpPLA₂ στις γυναίκες και αρνητικά με τις μεταβολές της apoA στο συνολικό πληθυσμό και στους άνδρες. Οι μεταβολές στα επίπεδα του WBC φάνηκε να σχετίζονται θετικά με τις μεταβολές του σωματικού βάρους και του ΔΜΣ στο πληθυσμό των ανδρών.

Abstract

Introduction: Hypercholesterolaemia has been demonstrated to promote a low-grade inflammatory state. Systemic inflammation, which is strongly influenced by diet, plays an important role in the pathogenesis of many chronic diseases, including cardiovascular diseases.

Objective: The aim of the current study was to evaluate the effect of a 3-month advisory intervention program for diet and lifestyle (alone or in combination with the use of milk enriched with plant sterols, ω 3 fatty acids and antioxidant vitamins) on levels of CRP and WBC in middle hypercholesterolemic patients and the correlation of changes that occurred in these markers of inflammation with the corresponding changes observed in biochemical and anthropometric markers.

Design: Randomized double-blind Trial.

Materials and Methods: A homogeneous sample of 90 individuals who had mild hypercholesterolaemia (40-60mg/dL) were randomized into 3 groups: the intervention group with enriched milk (PhG.: n = 32), a group with milk placebo (PG: n = 29) and in the control group (CG: n = 29). Participants in PG and PhG groups attended weekly sessions of eating behavior and exercise, and these in the CG group received a leaflet with general advice on eating behavior and exercise without any other intervention. Levels of CRP and WBC measured at the beginning of the intervention, in one month and three months after the intervention and were associated with biochemical, anthropometric and nutritional markers. The Pearson correlation coefficient used to find statistically significant correlations. The evaluation of the test case was using the Repeated measures ANOVA.

Results: Of all the correlations made at the beginning of the intervention (baseline) found the expected positive correlation of CRP with WBC. Moreover, the levels of WBC appeared to correlate negatively with levels of beta-carotene in serum and dietary intake of manganese in the total population and women, as well as dietary intakes of copper in men. With regard to intervention, it seemed no significant difference of changes in both CRP, and WBC between the intervention group and placebo group, and showed some differentiation between these two groups with the control group. In the control group CRP levels were stable and WBC increased during the intervention, while in the other two groups which received the milk (either conventional, or enriched), CRP decreased and WBC did not appear to have changed much. Changes in levels of CRP was positively correlated with changes in homocysteine and LpPLA2 in women and negatively with changes in apoA in the total population and men. Changes in

levels of WBC appeared to be positively correlated with changes in body weight and BMI in population of men.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΦΛΕΓΜΟΝΗ

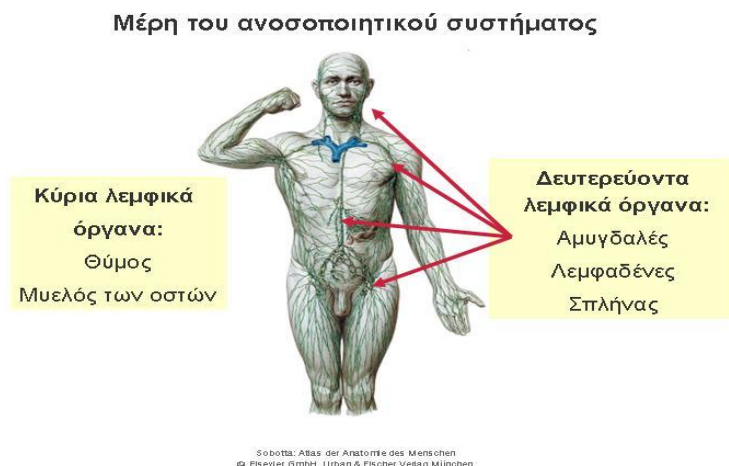
1.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα [1,2]

Η γένεση και η διαβίωση κάθε ζώντος οργανισμού, όπως είναι ο άνθρωπος δε νοείται, ούτε και είναι δυνατή, χωρίς τη παρουσία, ως αναπόσπαστου τμήματος της δομής του, ενός αφάνταστα πολύπλοκου, περίτεχνου και λεπτομερειακού συστήματος, το οποίο ονομάζεται ανοσοποιητικό σύστημα. Με τον όρο ανοσοποιητικό σύστημα αναφερόμαστε στο σύνολο των φυσιολογικών αμυντικών μηχανισμών, μέσω των οποίων ο οργανισμός (ξενιστής), διακρίνοντας τον ίδιον από τον μη ίδιον, καταστρέφει ή εξουδετερώνει ξένα σώματα που εισβάλουν στο σώμα είτε πρόκειται για ζώσα είτε για μη ζώσα ύλη. Κύρια αποστολή του είναι:

- Άμυνα-προστασία έναντι μικροβίων (ιοί, βακτήρια, μύκητες, παράσιτα).
- Απομόνωση ή απομάκρυνση από τον οργανισμό μη μικροβιακής φύσης ξένων σωμάτων που είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαταραχές ή και καταστροφές στα κύτταρα του σώματος.
- Καταστροφή καρκινικών κυττάρων που γεννώνται στο σώμα και γενικά κυττάρων του σώματος που λειτουργούν με τρόπο βλαπτικό για τον οργανισμό (ανοσολογική επιτήρηση).

Το προστατευτικό και αμυντικό αυτό σύστημα είναι απαραίτητο, γιατί το σώμα μας είναι, φυσιολογικά, εκτεθειμένο σε πολλά μικρόβια, ιούς, μύκητες και παράσιτα, τα οποία βρίσκονται κατά δισεκατομμύρια στην επιφάνεια του δέρματος, στην κοιλότητα του στόματος, στις αεραγωγούς οδούς του αναπνευστικού συστήματος, στη γαστρεντερική οδό, στην κάτω ουροφόρα οδό, στον κόλπο και στο μάτι, κλπ. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν βαριά νόσο στις περιπτώσεις που καταφέρνουν να εισδύσουν στον οργανισμό, πέρα από αυτά τα σημεία. Επιπρόσθετα, αρκετές φορές, βρισκόμαστε εκτεθειμένοι σε παθογόνα

μικρόβια και λοιμώδεις ιούς, που είναι δυνατό να μας προκαλέσουν θανατηφόρα νόσο, όπως είναι μια πνευμονία, μια στρεπτοκοκκική λοίμωξη ή ο τυφοειδής πυρετός.



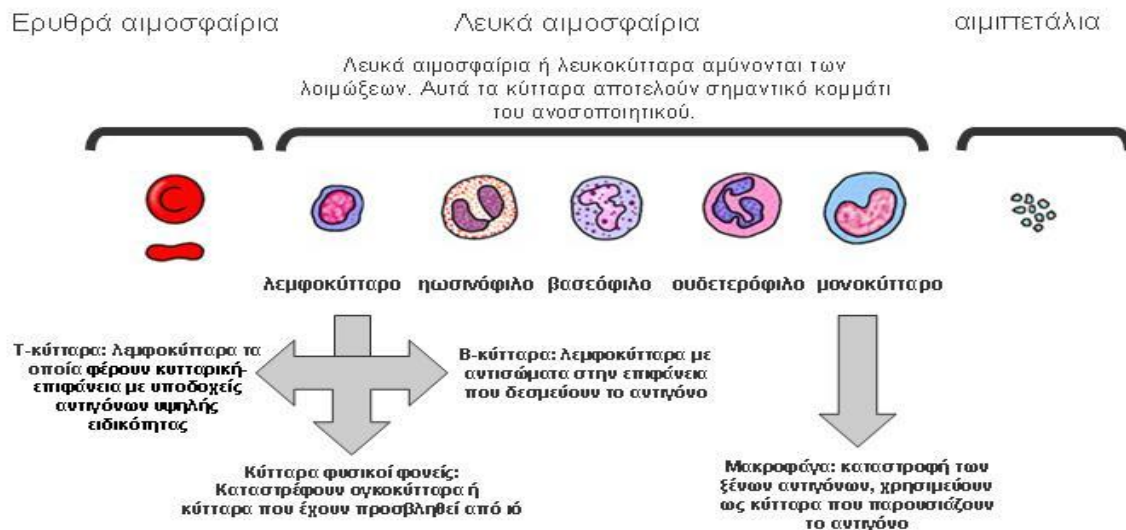
Σχήμα 1.1 Κύρια όργανα του ανοσοποιητικού συστήματος [2]

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από ένα σύνολο κυττάρων και οργάνων που συνεργάζονται στενά μεταξύ τους ώστε να επιτευχθεί ο βασικός στόχος του, δηλαδή η προστασία έναντι βλαπτικών παραγόντων του εξωτερικού ή εσωτερικού περιβάλλοντος. Η λειτουργία αυτή ονομάζεται ανοσία. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού αποτελούνται από λευκοκύτταρα [ουδετερόφιλα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα (B-λεμφοκύτταρα, κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα και NK κύτταρα)], πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, μακροφαγομιμητικά κύτταρα και μαστοκύτταρα. Τα κύρια όργανα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ο μυελός των οστών και ο θύμος αδένας, που ονομάζονται πρωτογενή λεμφοειδή όργανα, και αποτελούν το τόπο όπου δημιουργούνται, αναπτύσσονται και ωριμάζουν τα ειδικά κύτταρα του ανοσοποιητικού, τα λεμφοκύτταρα, τα οποία στη συνέχεια προωθούνται στα δευτερογενή λεμφοειδή όργανα, δηλαδή στους λεμφαδένες, σπλήνα, αμυγδαλές, καθώς και σε συσσωρεύσεις λεμφοκυττάρων στους βλεννογόνους του εντερικού, του αναπνευστικού, του γεννητικού και του ουροποιητικού σωλήνα. Στα δευτερογενή λεμφοειδή όργανα τα λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται προκειμένου να λάβουν μέρος σε ειδικές ανοσολογικές αποκρίσεις.

Επιπλέον συστατικό του ανοσοποιητικού συστήματος, εκτός των οργάνων και των κυττάρων, είναι τα προϊόντα των κυττάρων του, όπως οι υποδοχείς αντιγόνων, τα προσκολλητικά μόρια και οι κυτταροκίνες. Μέσω των υποδοχέων αντιγόνων τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος διακρίνουν εκλεκτικά τα διάφορα αντιγόνα και αντιδρούν με εξαιρετικά ειδικό τρόπο εναντίον τους. Με την έννοια «αντιγόνου» εννοούμε μικρά πεπτίδια ή τμήματα πολυσακχαριτών, τα οποία αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς αντιγόνων. Οι

κυτταροκίνες είναι μικρά πεπτιδικά μόρια που απελευθερώνονται από ένα κύτταρο και δρουν μέσω υποδοχέων σε άλλα κύτταρα, θεωρούνται δε φορείς μηνυμάτων μεταξύ των κυττάρων. Δε παράγονται από εξειδικευμένους αδένες αλλά, από μια ποικιλία μεμονωμένων κυττάρων.

Το ανοσοποιητικό σύστημα: κυτταρικοί πληθυσμοί



Σχήμα 1.2 Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος [2]

Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί διακρίνονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα την εξειδίκευση, τους μη ειδικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς (φυσική ανοσία) και τους ειδικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς (επίκτητη ανοσία). Οι μη ειδικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί προστατεύουν έναντι ξένων ουσιών ή κυττάρων χωρίς να αναγνωρίζουν την ειδική τους ταυτότητα και δεν είναι μοναδικοί για μια συγκεκριμένη ξένη ουσία ή κύτταρο. Από την άλλη, οι ειδικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί εξαρτώνται από την ειδική αναγνώριση, από τα λεμφοκύτταρα, της ουσίας ή του κυττάρου έναντι του οποίου θα οργανωθεί επίθεση από το ανοσοποιητικό σύστημα, η επίθεση δε αυτή κατά του εισβολέα είναι μοναδική και απευθύνεται σε συγκεκριμένη ουσία ή κύτταρο. Τα δύο αυτά είδη ανοσίας αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, οι μηχανισμοί της μη ειδικής ανοσίας παρέχουν κατευθύνσεις τις οποίες χρησιμοποιούν οι ειδικοί μηχανισμοί προκειμένου να επιλέξουν τους κατάλληλους στόχους προς επίθεση και τις στρατηγικές που θα ακολουθήσουν για τη εξολόθρευση των εισβολέων.

1.1.1 Μη ειδική ανοσολογική άμυνα [1,2]

Η μη ειδικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί, όπως αναφέρθηκε, παρέχουν προστασία από ξένα κύτταρα και ουσίες χωρίς προηγουμένως να έχουν αναγνωρίσει τη ταυτότητα αυτών. Η γενική ιδιότητα που αναγνωρίζει το σύστημα μη ειδικής ανοσίας είναι ειδικές τάξεις υδατανθράκων και λιπιδίων στα κυτταρικά τοιχώματα των μικροοργανισμών, σε αντίθεση με την ειδική ανοσία, η οποία βασίζεται σε αναγνώριση ειδικών πρωτεϊνών. Η φυσική ανοσία υπάρχει εκ γενετής και δεν εξελίσσεται. Αναπτύσσεται αμέσως μετά το αρχικό ερέθισμα. Στους μη ειδικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται τα εξής είδη:

- **Αμυντικοί μηχανισμοί επιφάνειας σώματος** (δέρμα, αντιμικροβιακές ουσίες που παράγονται από αδένες δέρματος και δακρυϊκούς αδένες, βλέννα που εκκρίνεται από επιθήλια αναπνευστικού και ανώτερου πεπτικού, τρίχες στην είσοδο της μύτης, αντανakλαστικά βήχα και παρμού, όξινη έκκριση τους στομάχου, καθώς και τα πολλά σχετικά αβλαβή μικρόβια που βρίσκονται στο δέρμα και σε επιφάνειες του σώματος που έρχονται σε επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον). Αποτελούν τη πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού απέναντι σε μικροοργανισμούς.
- **Φλεγμονή**, δηλαδή η εντοπισμένη απόκριση του σώματος στη μόλυνση ή το τραυματισμό.
- **Ιντερφερόνες**, οι οποίες είναι μια οικογένεια κυτταροκινών, που αναστέλλουν μη ειδικώς τον πολλαπλασιασμό των ιών στα κύτταρα του ξενιστή

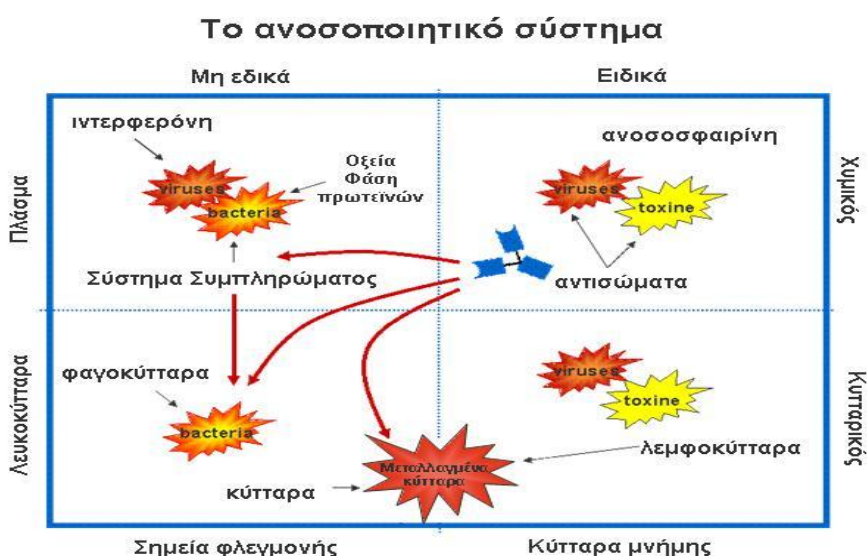
1.1.2 Ειδική ανοσολογική άμυνα

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ειδική ανοσολογική άμυνα είναι ιδιαίτερα πολύπλοκοι. Η ειδική ανοσία «ωριμάζει» μετά την επαφή με το αντιγόνο και συνεπώς εξελίσσεται μετά τη γέννηση. Αναπτύσσεται βραδέως (διαφορά φάσης ημερών ή εβδομάδων) μετά το αρχικό ερέθισμα. Μέχρι την εμφάνιση της ειδικής ανοσίας, η φυσική ανοσία παίζει σημαντικό ρόλο στον περιορισμό του αρχικού βλαπτικού ερεθίσματος. Οι φορείς της ειδικής ανοσίας είναι κύτταρα τα οποία έχουν ειδικούς υποδοχείς για κάθε ξένο παράγοντα π.χ. βακτήριο, ιό, πρωτεΐνη, λιπίδιο και αντιδρούν ειδικά γι' αυτόν. Αυτά είναι τα B- και T- λεμφοκύτταρα. Συνεπώς με την ειδική ανοσία ο οργανισμός γνωρίζει το «ξένο» από το «ίδιο» και διακρίνει μεταξύ δύο «ξένων» ερεθισμάτων με τρόπο ακριβή και ειδικό. Επιπλέον

αναπτύσσει κύτταρα μνήμης τα οποία είναι σε θέση να ζουν πολλά χρόνια και να γνωρίζουν το ίδιο ερέθισμα οπότε εκπύσσονται σε κλώνο (ομάδα κυττάρων πανομοιότυπων με τον πρόγονό τους) ενώ, κατά τη δεύτερη προσβολή δρουν πολύ γρήγορα [2]. Γενικά, μια τυπική ανοσολογική απόκριση μπορεί να διαιρεθεί σε τρία στάδια:

1. Συνάντηση και αναγνώριση του αντιγόνου από τα λεμφοκύτταρα.
2. Λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση.
3. Επίθεση, η οποία εξαπολύεται από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα.

Περίληπτικά, η φυσική ανοσία χαρακτηρίζεται από **αμεσότητα δράσης** και **μη ειδική αντιμετώπιση** ενώ η ειδική ανοσία χαρακτηρίζεται από **βραδεία εμφάνιση ειδικής δράσης** και από **ανοσολογική μνήμη**.



Σχήμα 1.3 Γενική επισκόπηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

1.2 Φλεγμονή : βασικός μηχανισμός φυσικής ανοσίας

1.2.1 Γενικά

Ο πρώτος, ο οποίος αναφέρθηκε στη φλεγμονή και περιέγραψε τα χαρακτηριστικά της ήταν ο Celsus (30π.Χ.–38μ.Χ.). Αναφέρθηκε στα 4 βασικά χαρακτηριστικά της φλεγμονής που περιλαμβάνουν τη τοπική ερυθρότητα, οίδημα, αύξηση της θερμοκρασίας και πόνο. Σε αυτά τα 4 χαρακτηριστικά, η απώλεια της λειτουργικότητας προστέθηκε στη συνέχεια από τον Galen (130-200μ.Χ.) και αργότερα από τον John Hunter (1728-1793μ.Χ.). Ο Hunter ήταν επίσης αυτός

που πρότεινε ότι η φλεγμονή δε αποτελεί από μόνη της ξεχωριστή ασθένεια, αλλά παρουσιάζεται ως απάντηση του οργανισμού σε κάποια βλάβη/τραυματισμό. Παρατήρησε ότι η φλεγμονώδης αντίδραση είναι ίδια ανεξάρτητα από το είδος τραυματισμού και κύριος σκοπός της είναι η αποκατάσταση της κανονικής λειτουργίας των τραυματισμένων ιστών [3].

Η φλεγμονή, όπως αναφέρθηκε, είναι μια φυσιολογική, προστατευτική απόκριση του οργανισμού στη μόλυνση ή στο κυτταρικό/ιστικό τραυματισμό. Αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της απάντησης του οργανισμού στη λοίμωξη, χειρουργική επέμβαση και τραυματισμό και είναι μέρος της μη ειδικής ανοσίας του ανθρώπινου οργανισμού. Διαδραματίζει ουσιώδη ρόλο στη θανάτωση των παθογόνων μικροοργανισμών δημιουργώντας εχθρικό περιβάλλον μέσω της παραγωγής οξειδωτικών μορίων και της ενεργοποίησης των T- και B-λεμφοκυττάρων [4]. Ανεξαρτήτως της αιτίας, η φλεγμονή είναι σχετικώς στερεότυπη αφού ο μηχανισμός πυροδότησής της περιλαμβάνει κυρίως τον κυτταρικό ή τον ιστικό τραυματισμό [1].

Η όλη διαδικασία της φλεγμονής περιλαμβάνει τεράστια δαπάνη ενέργειας και καταστροφής των ιστών του ξενιστή, ακόμα και κίνδυνο σήψης, ανεπάρκεια οργάνων του ξενιστή και θάνατο [5]. Οι λειτουργίες της φλεγμονής είναι η καταστροφή ή η απενεργοποίηση των ξένων εισβολέων-επιβλαβών παραγόντων και στη συνέχεια εγκατάσταση επιδιόρθωσης της ιστικής βλάβης, μέσω μιας σειράς γεγονότων που θεραπεύουν και ανασυγκροτούν το κατεστραμμένο ιστό [1,6]. Η αποτελεσματικότητα ενός τέτοιου μηχανισμού έγκειται στην ικανότητα του να εξαπολύει μια γρήγορη απάντηση με σκοπό την αποκατάσταση των ζημιών, ενώ ταυτόχρονα περιορίζει της επιζήμιες πτυχές της φλεγμονής όσο το δυνατόν περισσότερο. Έτσι, η ιδανική φλεγμονώδη απόκριση είναι ταχεία και καταστροφική όταν χρειάζεται, αλλά επίσης ειδική και αυτοπεριοριζόμενη. Η σημασία αυτής της ισορροπίας αποδεικνύεται από της παρατηρήσεις ότι σε ορισμένες χρόνιες λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις διαταραχές, η φλεγμονώδης αντίδραση προκαλεί περισσότερη βλάβη στον ιστό του ξενιστή από ότι στο μικροοργανισμό [5].

Πολλά είδη κυτταρικών βλαβών μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένων την υποξία, φυσικούς παράγοντες, όπως τραύμα και εγκαύματα, χημικές ουσίες, ναρκωτικά, λοιμώδεις παράγοντες, ανοσολογικές αντιδράσεις, γενετικές διαταραχές και διατροφικές ανισορροπίες (ελλείψεις και υπερβολές διαφόρων θρεπτικών συστατικών).

Η εκκίνηση μηχανισμών που ευθύνονται για τον εντοπισμό και την εξάλειψη των ξένων εισβολέων και των προσβεβλημένων ιστών ενεργοποιείται από την αναγνώριση ότι έχει συμβεί ιστική βλάβη. Ακολουθεί η ενίσχυση της φλεγμονώδους απάντησης, κατά την οποία ενεργοποιούνται διαλυτοί μεσολαβητές και κυτταρικοί φλεγμονώδης μηχανισμοί. Ο τερματισμός της φλεγμονώδους αντίδρασης, μετά τη δημιουργία των παραγόντων φλεγμονής

και την εξάλειψη του ξένου παράγοντα, ολοκληρώνεται από ειδικούς αναστολείς των μεσολαβητών [3].

Οι κοινές εκδηλώσεις του ιστικού τραύματος και της φλεγμονής είναι η τοπική ερυθρότητα, το οίδημα, η αύξηση της θερμοκρασίας και ο πόνος [1,2,7]. Οι αγγειακές και κυτταρικές αποκρίσεις της φλεγμονής γίνονται μέσω χημικών μεσολαβητών του πλάσματος ή από κύτταρα που ενεργοποιούνται από φλεγμονώδη ερεθίσματα. Αυτοί οι μεσολαβητές ενεργούν μεμονωμένα, σε συνδυασμό ή σε σειρά, ενισχύοντας τη φλεγμονώδη απόκριση και την εξέλιξή της. Οι χημικοί παράγοντες του πλάσματος περιλαμβάνουν τα συστατικά τεσσάρων ενζυμικών καταρρακτών : το σύστημα του συμπληρώματος, το σύστημα της κίνησης, το σύστημα πήξης και το ινωδολυτικό σύστημα. Ο ρόλος του συστήματος της πήξης είναι η πρόληψη της αιμορραγίας καθώς και της εισόδου παθογόνων μικροοργανισμών στα κατεστραμμένα αγγεία. Ο ρόλος του ινωδολυτικού συστήματος είναι να προλαμβάνει τους θρόμβους του αίματος, δηλαδή ανταγωνίζεται τη δράση του συστήματος πήξης. Οι κινίνες αποτελούν φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως είναι η βραδυκίνη, η οποία είναι υπεύθυνη για τη πρόκληση πόνου, αυξάνοντας τη αγγειακή διαπερατότητα και προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελεί σημείο σύνδεσης μεταξύ των άλλων τριών συστημάτων και την ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού στη λοίμωξη ή το τραυματισμό. Τα προϊόντα από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, μπορούν να αυξήσουν την αγγειακή διαπερατότητα και να διεγείρουν κύτταρα ιστών ώστε να παράγουν ισταμίνη με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή και προώθηση χημειοταξίας λευκοκυττάρων προς το τόπο της φλεγμονής [7].

1.2.2 Φορείς φλεγμονώδους απόκρισης.

Με τον όρο φορείς της φλεγμονώδους απόκρισης, αναφερόμαστε στα κύτταρα που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής καθώς και χημικούς παράγοντες (ουσίες που βρίσκονται στους «χυμούς» του οργανισμού) οι οποίοι αποτελούν προϊόντα αυτών των κυττάρων [2]. Τα κύτταρα με ρόλο κλειδί στη διαδικασία της φλεγμονής είναι τα κύτταρα που λειτουργούν σα φαγοκύτταρα, τα πιο σημαντικά των οποίων είναι τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα μακροφαγομιμητικά κύτταρα [1,2].

Τα γεγονότα της φλεγμονής επάγονται και ρυθμίζονται από ένα μεγάλο αριθμό χημικών μεσολαβητών [1]. Μερικοί από αυτούς τους μεσολαβητές είναι κυτταροκίνες (TNF, IL-1, IFN- α , IL-6, IL-8) που αποτελούν προϊόντα αυτών των ανωτέρω κυττάρων ή πρωτεΐνες οξείας φάσης που είναι προϊόντα του ήπατος ή πρωτεΐνες συμπληρώματος κ.α. [2]. Οι μεσολαβητές της φλεγμονής είναι δύο γενικότερων κατηγοριών: 1) πεπτίδια (π.χ. κινίνες) που παράγονται στο

σημείο της φλεγμονής μέσω ενζυμικών δράσεων σε πρωτεΐνες του πλάσματος και 2) ουσίες που εκκρίνονται στο εξωκυττάριο υγρό από κύτταρα που είτε υπάρχουν στη μολυσμένη περιοχή (π.χ. μαστοκύτταρα) ή έρχονται σε αυτήν την περιοχή κατά τη διάρκεια της φλεγμονής (π.χ. ουδετερόφιλα) [1]. Μερικοί σημαντικοί τοπικοί χημικοί μεσολαβητές της φλεγμονής αναφέρονται περιληπτικά στο παρακάτω πίνακα

Πίνακας 1.1. Μερικοί σημαντικοί τοπικοί μεσολαβητές της φλεγμονής [1]

Μεσολαβητής	Προέλευση
Κινίνες	Παράγονται μέσω ενζυμικής δράσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος
Συμπλήρωμα	Παράγονται μέσω ενζυμικής δράσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος
Παράγοντες πήξης	Παράγονται μέσω ενζυμικής δράσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος
Ισταμίνη	Εκκρίνεται από τα μαστοκύτταρα
Εικοσανοειδή	Εκκρίνονται από πολλούς τύπους κυττάρων
Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF)	Εκκρίνεται από πολλούς τύπους κυττάρων
Κυτταροκίνες, περιλαμβανομένων των χημειοκινών	Εκκρίνονται από τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα και αρκετούς τύπους κυττάρων που δεν ανήκουν στο ανοσοποιητικό σύστημα. Σε αυτά τα κύτταρα περιλαμβάνονται τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες
Λυσοσωμικά ένζυμα, οξείδιο του αζώτου και άλλες ουσίες που παράγονται από το οξυγόνο	Εκκρίνονται από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα

1.2.2.1 Κυτταροκίνες [1, 7, 8]

Οι κυτταροκίνες αποτελούν πρωτεϊνικά μηνύματα που απελευθερώνονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και ρυθμίζουν τη κυτταρική ανάπτυξη του ξενιστή, δρώντας και στους ειδικούς και στους μη ειδικούς μηχανισμούς. Αποτελούν αναπόσπαστο μέρος

της απάντησης του οργανισμού στη μόλυνση ή το τραυματισμό. Χαρακτηριστικά των κυτταροκινών είναι το ευρύ φάσμα δράσεων και η αποτελεσματικότητά τους σε πάρα πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Οι περισσότερες δρουν μόνο τοπικά σε γειτονικούς ιστούς (παρακρινής δράση). Μερικές κυτταροκίνες, ωστόσο, μπορούν να δράσουν σε απομακρυσμένους στόχους, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος.

Στις κυτταροκίνες συμπεριλαμβάνονται οι ιντερλευκίνες (ILs), οι ιντερφερόνες (IFNs), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF), ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας (TGF,) και οι παράγοντες πολλαπλασιασμού αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (CSFs,). Υπάρχει μια ομάδα τριών κυτταροκινών, η IL-1, IL-6 και ο TNF-α, οι οποίες όχι μόνο μεσολαβούν και διαφοροποιούν την δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά προκαλούν και εκτεταμένες μεταβολικές αλλαγές. Αυτά τα μόρια συχνά αναφέρονται ως προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνες, μιας και αποτελούν μεσολαβητές – κλειδιά της φλεγμονής. Διάφορα κύτταρα παράγουν IL-1, IL-6 και TNF-α. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φαγοκύτταρα, τα B- και T-λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα ιστών, οι ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

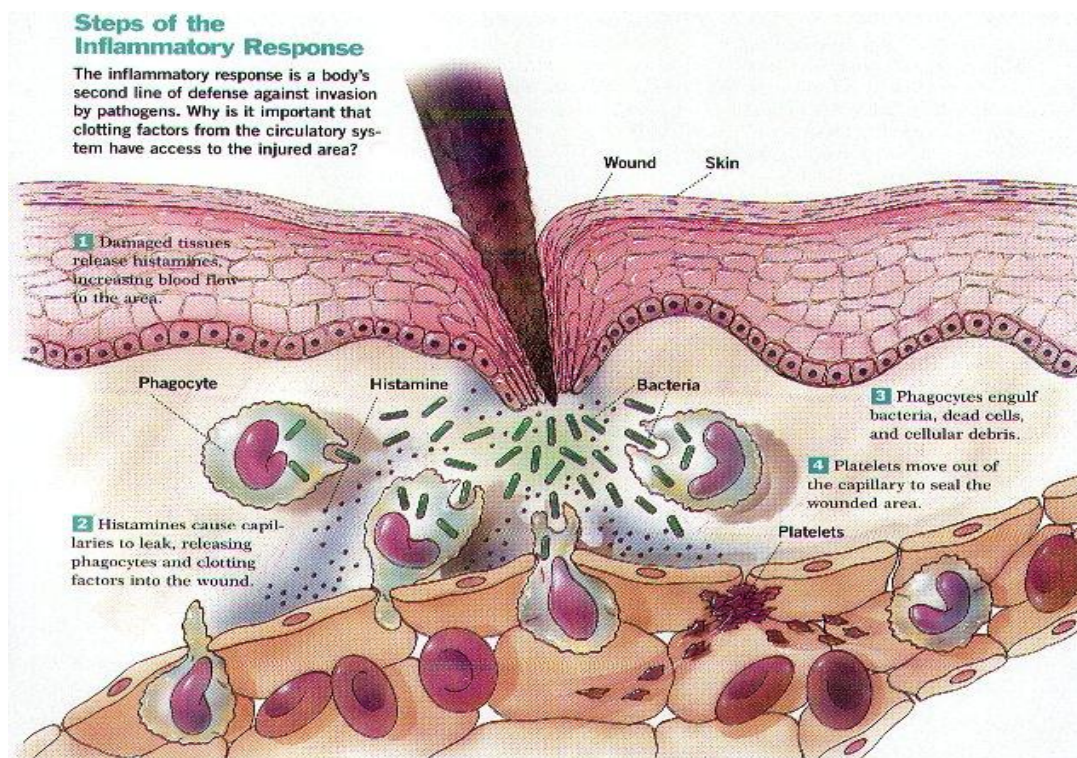
Κατά παράδοξο τρόπο, αν και οι κυτταροκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της λοίμωξης και/ή του τραυματισμού, μπορούν επίσης να έχουν επιβλαβείς έως και θανατηφόρες συνέπειες για το ξενιστή. Οι πιο δραστικοί φλεγμονώδεις παράγοντες ενισχύουν την παραγωγή κυτταροκινών, αυξάνοντας έτσι τα περιθώρια για πρόκληση καταστροφών στον ξενιστή. Κάποιο ρόλο παίζουν πιθανό και γενετικά χαρακτηριστικά, προδιαθέτοντας έτσι άτομα για υψηλή παραγωγή κυτταροκινών. Τα οξειδωτικά μόρια διεγείρουν τη παραγωγή κυτταροκινών, μέσω της ενεργοποίησης πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων, όπως NF-κB και NF-IL-6. Οι παράγοντες αυτοί διεγείρουν τη μεταγραφή του mRNA για την παραγωγή IL-1 / TNF-α και IL-6 αντίστοιχα.

Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς φλεγμονής παίζει ο μεταγραφικός παράγοντας NF-κB, ο οποίος ενεργοποιείται από πλήθος εξωκυτταρικών ερεθισμάτων και ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων, τα προϊόντα των οποίων συμμετέχουν στη φλεγμονώδη απόκριση όπως κυτταροκίνες, ένζυμα μεταβολισμού εικοσανοειδών και η επαγόμενη μορφή της συνθετάσης του NO (iNOS). Δυσλειτουργία αυτού του συστήματος μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής.

1.2.3 Βασικοί μηχανισμοί φλεγμονής

Η φλεγμονή, όπως αναφέρθηκε, είναι ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την αλληλουχία των γεγονότων που εμφανίζονται σε απάντηση στη λοίμωξη ή στην αλλοίωση των ιστών. Η φλεγμονώδης αντίδραση στη λοίμωξη παραδοσιακά μπορεί να ταξινομηθεί σε 4 διακριτές φάσεις: 1) την αναγνώριση της λοίμωξης, 2) την πρόσληψη των κυττάρων στο σημείο της λοίμωξης, 3) την εξάλειψη των μικροβίων, και τέλος 4) τη λύση της φλεγμονής και την επιστροφή στην ομοιόσταση [5].

Οι περισσότερες από τις φλεγμονώδεις απαντήσεις είναι κοινές, είτε η φλεγμονή εκδηλώνεται ως απόκριση στη μόλυνση από μικροοργανισμούς, είτε σε άλλους παράγοντες, π.χ. κρύο, θερμοκρασία και τραύμα. Επιπλέον, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η διαδικασία της φλεγμονής είναι επίσης ένα σημαντικό χαρακτηριστικό πολλών ειδικών ανοσολογικών μηχανισμών κατά τους οποίους η φλεγμονή μεγεθύνεται και γίνεται πιο αποτελεσματική [1].



Σχήμα 1.4 Η φλεγμονώδης απόκριση – Βασικά βήματα [9].

Η ακολουθία γεγονότων που συμβαίνουν τοπικά σε μια τυπική μη ειδική φλεγμονώδη απάντηση είναι η εξής:

1) Αρχική είσοδος των βακτηρίων στους ιστούς ή τραυματισμό του ιστού και αναγνώριση από τον οργανισμό της ύπαρξης λοίμωξης.

Πολλοί τύποι κυττάρων οι οποίοι βρίσκονται φυσιολογικά στη περιοχή της μόλυνσης διαθέτουν στη μεμβράνη τους ειδικούς υποδοχείς αναγνώρισης δομών (PRRs), που έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν συγκεκριμένες χημικές δομές των παθογόνων (PAMPs) και να απαντούν σε αυτές με παραγωγή και έκκριση κυτταροκινών και χημειοκινών που προάγουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Τέτοιοι είναι οι υποδοχείς (CD14, CR13) που συνδέουν τους λιποπολυσακχαρίτες (LPS) Gram αρνητικών(-) βακτηρίων, οι υποδοχείς μαννόζης και γλυκάνης των Gram θετικών (+) βακτηρίων κ.α. [5] Το τελικό αποτέλεσμα της αναγνώρισης του παθογόνου, είναι η ενεργοποίηση των μακροφάγων και ιστικών κυττάρων και η απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και μεσολαβητών. Τα μόρια αυτά διεγείρουν την έναρξη μιας αλληλουχίας γεγονότων, τα οποία επιφέρουν αλλαγές στο περιβάλλον γύρω από τον ιστό καθώς επίσης και στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας της φλεγμαίνουσας περιοχής [5,9].

Σε περίπτωση ιστικού ή κυτταρικού τραυματισμού, παρατηρείται απελευθέρωση του παράγοντα Hageman (XIIa-XII). Ο παράγοντας XII εκκινεί την όλη διαδικασία, προκαλώντας την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και τη παραγωγή βραδυκινίνης σε τοπικό επίπεδο. Μικροοργανισμοί και ενδοτοξίνες μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια πορεία. Ο μηχανισμός αυτός εξασφαλίζει τη παρουσία φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως τα μόρια του συμπληρώματος C3a και C5a, η βραδυκινίνη και η ισταμίνη. Επιπλέον, τα κατεστραμμένα/τραυματισμένα κύτταρα απελευθερώνουν προϊόντα που προέρχονται από το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος, όπως οι προσταγλαδίνες και τα λευκοτριένια, όπου και τα δύο είναι εικοσανοειδή και έχουν σημαντικές διαμεσολαβητικές λειτουργίες στην οξεία φλεγμονή [10].

2) Αγγειοδιαστολή στη μικροκυκλοφορία της φλεγμαίνουσας περιοχής και αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου.

Οι κυτταροκίνες και οι προ-φλεγμονώδης μεσολαβητές προκαλούν τοπικά αλλαγές στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων, οι οποίες με τη σειρά τους προωθούν τη μετατροπή των μολυσμένων ιστών σε μια φλεγμονώδη περιοχή. Ειδικότερα, ο TNF-α, η IL-6 και λιπιδικοί μεσολαβητές προκαλούν μια σειρά από μορφολογικές και μοριακές αλλαγές που συνολικά οδηγούν σε αυξημένη μετανάστευση των λευκοκυττάρων και της ροής πλάσματος στη περιοχή της μόλυνσης [5]. Το καθαρό αποτέλεσμα της δράσης αυτών των μεσολαβητών είναι η αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, η οποία προκαλεί συσσώρευση των πρωτεϊνών οξείας

φάσης και ανοσοσυμπλεγμάτων, καθώς και προώθηση της κυτταρικής φάσης της οξείας φλεγμονώδους απόκρισης μέσω διαπίδυσης και χημειοταξίας των λευκοκυττάρων [10].

Πιο συγκεκριμένα, μια ποικιλία προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών προκαλεί αγγειοδιαστολή στα περισσότερα από τα αγγεία της μικροκυκλοφορίας σε μια μολυσμένη περιοχή και/ή σε μια περιοχή που έχει υποστεί βλάβη. Οι μεσολαβητές προκαλούν επίσης αύξηση της διαπερατότητας των πρωτεϊνών στα τοπικά τριχοειδή και φλεβίδια επιφέροντας τη συστολή-σμίκρυνση των ενδοθηλιακών τους κυττάρων, προκαλώντας κατά αυτόν τον τρόπο ανοίγματα μεταξύ αυτών, δια των οποίων μπορούν να μετακινηθούν οι πρωτεΐνες. Με την αυξημένη αιματική ροή (η οποία ευθύνεται για την ερυθρότητα και αύξηση της θερμοκρασίας) επιτυγχάνεται αυξημένη μεταφορά πρωτεϊνών και λευκοκυττάρων και με την αυξημένη διαπερατότητα επιτυγχάνεται η μεταφορά τους από το πλάσμα στο μεσοκυττάριο υγρό, όπου έτσι συμμετέχουν τη διαδικασία της φλεγμονής. Παράλληλα αυτό έχει ως αποτέλεσμα διήθηση του πλάσματος προς το μεσοκυττάριο υγρό και σχηματισμό οιδήματος [1].

3) Χημειοταξία: έξοδος λευκοκυττάρων από τα φλεβίδια προς το μεσοκυττάριο υγρό της φλεγμαίνουσας περιοχής.

Με την έναρξη της φλεγμονής, τα κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα αρχίζουν να κινούνται έξω από το αίμα, διασχίζουν το ενδοθήλιο των φλεβιδίων και εισέρχονται στη φλεγμαίνουσα περιοχή. Αυτή η διαδικασία που περιλαμβάνει πολλά στάδια είναι γνωστή ως χημειοταξία. Περιλαμβάνει μια ποικιλία πρωτεϊνών και υδατανθράκων, τα μόρια προσκόλλησης τόσο στο ενδοθηλιακό κύτταρο όσο και στο ουδετερόφιλο και ρυθμίζεται από μηνυματοφόρα μόρια που απελευθερώνονται από κύτταρα στην περιοχή που έχει υποστεί βλάβη, περιλαμβανομένων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτά τα μόρια καλούνται χημειοελκτικά ή χημειοταξίνες ή χημειοτακτικοί παράγοντες. Ορισμένες κυτταροκίνες έχουν δράση χημειοτακτικών παραγόντων και ονομάζονται χημειοκίνες [1].

Η μετακίνηση των κυττάρων στη φλεγμαίνουσα ή μολυσμένη περιοχή, όπως αναφέρθηκε, επάγεται από μόρια προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως είναι το ICAM-1, το VCAM-1 και οι E-, P-, L- σελεκτίνες. Τα μόρια αυτά βρίσκονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και επιτρέπουν στα λευκοκύτταρα να δεσμεύονται και να μεταφέρονται στη συνέχεια στη φλεγμαίνουσα περιοχή [7]. Στο πρώτο στάδιο, το ουδετερόφιλο προσδένεται χαλαρά στα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω ειδικής τάξης μορίων προσκόλλησης, γεγονός που του επιτρέπει να «κυλίσει» κατά μήκος της επιφάνειας του αγγείου και να εκτεθεί σε χημειοτακτικούς παράγοντες που απελευθερώνονται στη περιοχή της φλεγμονής. Αυτοί οι παράγοντες δρουν στο ουδετερόφιλο και επάγουν την ταχεία εμφάνιση μιας άλλης τάξης μορίων

προσκόλλησης στη μεμβράνη του, μόρια που συνδέονται στενά με αντίστοιχα μόρια στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Στο επόμενο στάδιο, μέσω άλλων μορίων προσκόλλησης, μια στενή προβολή του κυτταροπλάσματος του ουδετερόφιλου εισέρχεται στο διάστημα μεταξύ δύο ενδοθηλιακών κυττάρων και ολόκληρο το ουδετερόφιλο συμπιέζεται μέσω του ενδοθηλιακού τοιχώματος προς το μεσοκυττάριο υγρό. Με αυτό το τρόπο μεγάλοι πληθυσμοί ουδετερόφιλων μεταναστεύουν προς τη φλεγμαίνουσα περιοχή και κινούνται προς τα μικρόβια [1].

Τα πρώτα κύτταρα που εμφανίζονται στη φλεγμαίνουσα περιοχή είναι τα κοκκιοκύτταρα (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα), η άφιξη των οποίων στη περιοχή της μόλυνσης πραγματοποιείται μέσα σε λίγες ώρες. Η κίνηση των λευκοκυττάρων δε περιορίζεται μόνο σε αυτά τα κύτταρα, αλλά ακολουθείται από μια μεταγενέστερη εισροή μονοκυττάρων ή/και μακροφάγων και λεμφοκυττάρων. Τα μονοκύτταρα μεταναστεύουν κατά μήκος του ενδοθηλίου και ωριμάζουν εντός του ιστού σε μακροφάγα (πρώιμη φάση φλεγμονής) [1, 7, 11].

4) Καταστροφή – εξάλειψη μικροβίων στον ιστό, είτε μέσω φαγοκυττάρωσης είτε μέσω μηχανισμών που δεν απαιτούν προηγούμενη φαγοκυττάρωση.

Τα κοκκιοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, που εισέρχονται στη περιοχή της φλεγμονής, συμμετέχουν στη θανάτωση των παθογόνων μικροοργανισμών, στην εξάλειψη κυτταρικών και ιστικών υπολειμμάτων και στην ιστική επιδιόρθωση. Τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα ενεργούν για τη ρύθμιση της δραστηριότητας των μονοκυττάρων ή/και μακροφάγων, των φυσικών φονικών κυττάρων (NKκύτταρα) και των B-λεμφοκυττάρων. Άλλα λεμφοκύτταρα βοηθούν στην εξάλειψη των παθογόνων μικροοργανισμών (π.χ. μέσω δραστηριότητας κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων και της παραγωγής αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα) [7].

α) Εξολόθρευση από φαγοκύτταρα.

Τα κύτταρα τα οποία μπορούν να δράσουν ως φαγοκύτταρα είναι τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα. Όπως αναφέρθηκε, πρώτα φτάνουν και δρουν στη φλεγμαίνουσα περιοχή τα ουδετερόφιλα, τα οποία μέσω αποτελεσματικών μηχανισμών μπορούν να εξοντώσουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς και τον ιστό του ξενιστή [5, 11]. Κύρια λειτουργία των ουδετερόφιλων είναι η φαγοκυττάρωση και θανάτωση των μικροβίων. Αυτή η φαγοκυτταρική διαδικασία αρχίζει με δέσμευση του κυττάρου με το κύτταρο-στόχο, μέσω ενός μη ειδικού μηχανισμού, που περιλαμβάνει αλληλεπίδραση υποδοχέων φαγοκυττάρων με λιπίδια ή υδατάνθρακες στα κυτταρικά τοιχώματα των μικροοργανισμών. Η σύνθεση των κυττάρων με τους μικροοργανισμούς μπορεί να βελτιωθεί εάν τα κύτταρα είναι επικαλυμμένα με οψωνίνες,

ουσίες που εκκρίνονται από το σώμα και μπορούν να ενισχύσουν τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης. Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα φέρουν υποδοχείς για το C3 μόριο πρωτεΐνης του συμπληρώματος και το Fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης – αντισώματος, τα οποία δρουν σαν οψωνίνες [1, 10]. Αλλαγές στη κυτταρική μεμβράνη των φαγοκυττάρων, που σχετίζονται με τους υποδοχείς αυτούς σε ουδετερόφιλα και μακροφάγα, προκαλούν την απελευθέρωση προσταγλαδινών και λευκοτριενίων, τα οποία με τη σειρά τους συμβάλλουν στην ενίσχυση και παράταση της φλεγμονώδους φάσης [10].

Τα ουδετερόφιλα διαθέτουν κοκκία (λυσοσώματα) που περιέχουν πρωτεάσες, οι οποίες έχουν τη δυνατότητα να αποικοδομούν φαγοκυτταρικό υλικό. Επιπλέον, έχουν τη δυνατότητα να παράγουν τοξικά προϊόντα οξυγόνου (H_2O_2) και αζώτου (NO), που μετουσιώνουν πρωτεΐνες, διαταράσσουν τα λιπίδια και καταστρέφουν το DNA του μικροοργανισμού [1, 12]. Το φαγοκύτταρο εγκολώνει τον μικροοργανισμό και το εσωτερικό κυστίδιο που περικλείει τον μικροοργανισμό λέγεται φαγόσωμα. Η μεμβράνη του φαγοσώματος συντήκεται με τα λυσοσώματα και το καινούριο κυστίδιο λέγεται φαγολυσόσωμα. Εκεί τα μόρια του μικροοργανισμού διασπώνται από τα λυσοσωμικά ένζυμα [1].

Τα προϊόντα που οδηγούν σε ενδοκυτταρική θανάτωση των μικροοργανισμών, οδηγούν επίσης και στο θάνατο των ουδετερόφιλων και στην απελευθέρωση τοξικών αποβλήτων [10]. Η εκκαθάριση των ουδετερόφιλων που έχουν υποστεί απόπτωση γίνεται από τα μακροφάγα τα οποία, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, εισέρχονται στη περιοχή της φλεγμονής μετά τα ουδετερόφιλα. Τα μακροφάγα επίσης συμβάλλουν στη θανάτωση των μικροοργανισμών με φαγοκυττάρωση, με μηχανισμό παρόμοιο με αυτόν που περιγράφηκε για τα ουδετερόφιλα [5].

β) Εξολόθρευση με χρήση μηχανισμών που δεν απαιτούν προηγούμενη φαγοκυττάρωση [1,2].

Τα φαγοκύτταρα εκτός από ενδοκυττάρια καταστροφή των μικροοργανισμών, απελευθερώνουν αντιμικροβιακές ουσίες στο εξωκυττάριο υγρό που θανατώνουν τους μικροοργανισμούς χωρίς να απαιτείται φαγοκυττάρωση. Οι ουσίες αυτές που απελευθερώνονται από τα φαγοκύτταρα μπορούν να βλάψουν και τους φυσιολογικούς ιστούς.

Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελεί μια οικογένεια πρωτεϊνών του πλάσματος, όπου παρέχει ένα ακόμη μέσο για την εξωκυττάρια εξολόθρευση των μικροοργανισμών, πρόκειται δηλαδή για εξολόθρευση χωρίς να προηγηθεί φαγοκυττάρωση. Το σύστημα αυτό αποτελείται από 30 διαφορετικές πρωτεΐνες, οι οποίες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους υπό μορφή καταρράκτη (η ενεργοποίηση μιας ομάδας πρωτεϊνών, ενεργοποιεί μια δεύτερη πρωτεΐνη, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί μια τρίτη κ.ο.κ.).

Στην μη ειδική ανοσιακή απάντηση, ο μηχανισμός ενεργοποίησης του συμπληρώματος λέγεται εναλλακτική οδός ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Η οδός αυτή δεν εξαρτάται από αντισώματα και παρακάμπτει την πρώτη πρωτεΐνη τη C1. Ενεργοποιείται από την αλληλεπίδραση υδατανθράκων του μικροοργανισμού και των ανενεργών μορίων του συμπληρώματος πέρα του C1. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές οδηγούν στο σχηματισμό του C3b, το οποίο είναι μια οψωνίνη (ενισχύει τη φαγοκυττάρωση), και στην ενεργοποίηση των εφεξής μορίων του συμπληρώματος σε αυτήν την οδό. Πέντε από τις ενεργές πρωτεΐνες που προκύπτουν σχηματίζουν το μεμβρανοεπιθετικό σύμπλεγμα (MAC), το οποίο τοποθετείται στη μεμβράνη του μικροοργανισμού και σχηματίζει πόρους μέσα από τους οποίους διαρρέει νερό και ηλεκτρολύτες, διαταράσσοντας το ενδοκυτταρικό ιοντικό περιβάλλον, προκαλώντας με αυτό τον τρόπο το θάνατο του μικροοργανισμού. Μερικά από τα ενεργή μόρια του συμπληρώματος μπορούν και έμμεσα να εξολοθρεύσουν ένα μικροοργανισμό με το να προκαλούν αγγειοδιαστολή, αυξημένη διαπερατότητα, χημειοταξία. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι δε μπορούν όλοι οι μικροοργανισμοί να ενεργοποιήσουν την εναλλακτική οδό ενεργοποίησης του συμπληρώματος.

5) Λύση της φλεγμονής και ιστική επιδιόρθωση.

Αποτελεί τη τελική φάση της φλεγμονής. Στη φάση αυτή γίνεται (όπου επιτρέπεται) πολλαπλασιασμός των ειδικών για κάθε ιστό κυττάρων ώστε να επουλωθεί η πληγή. Χαρακτηριστικό είναι ο πολλαπλασιασμός ινοβλαστών που εγκαθίστανται στη περιοχή, διαιρούνται ταχέως και αρχίζουν να εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες κολλαγόνου. Τα κύτταρα των αγγείων πολλαπλασιάζονται με την διεργασία της αγγειογένεσης. Οι διεργασίες αυτές ενεργοποιούνται μέσω χημικών μεσολαβητών και ειδικότερα μέσω μίας ομάδας αυξητικών παραγόντων που παράγονται τοπικά [1].

Είναι σαφές, ότι όλοι αυτοί οι μηχανισμοί της φλεγμονής που περιγράφηκαν παραπάνω, αν αφεθούν να συνεχιστούν, οδηγούν σε αύξηση της ιστικής καταστροφής, επιφέροντας επιζήμιες επιπτώσεις στον ίδιο το ξενιστή [10]. Το φαινόμενο της φλεγμονής περιορίζεται τοπικά με την ταυτόχρονη ενεργοποίηση αντιφλεγμονωδών μηχανισμών που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα τη λύση της αμέσως μετά την επιδιόρθωση της ιστικής βλάβης ή την καταστροφή του βλαπτικού παράγοντα. Στους μηχανισμούς αυτούς συμμετέχουν ενδογενείς ανταγωνιστές της δράσης της IL-1 (IL-1Ra, sIL-1R), του TNFα (sTNF-R) και αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-4, IL-10 και ο αυξητικός παράγοντας των όγκων TGFβ), οι οποίες καταστέλλουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1β και TNFα [8].

1.2.4. Οξεία και χρόνια φλεγμονή

Η άμεση και σύντομης διάρκειας απόκριση του οργανισμού σε έναν επιβλαβή παράγοντα χαρακτηρίζεται ως οξεία φλεγμονή. Ο όρος αυτός εφαρμόζεται για να περιγράψει την έγκαιρη ιστική και κυτταρική απόκριση, δηλαδή μέχρι και τη διείσδυση των κοκκιοκυττάρων [2, 7]. Τα κύρια χαρακτηριστικά της εκδηλώνονται μέσω της μη ειδικής απόκρισης, ενώ ο βαθμός συμμετοχής της μη ειδικής ανοσολογικής απόκρισης ποικίλει.

Όταν ο φλεγμονώδης παράγοντας εμμένει, η φλεγμονή μπορεί να μεταβεί σε χρόνια. Ο όρος αυτός εφαρμόζεται για να περιγράψει μεταγενέστερα κυτταρικά γεγονότα, που αφορούν μονοκύτταρα και/ή μακροφάγα και λεμφοκύτταρα [7]. Η χρόνια φλεγμονή είναι μια αργή αντίδραση που υποβόσκει για μήνες ή ακόμα και για πολλά χρόνια και περιλαμβάνει καταστροφή ιστού, πολλαπλασιασμό και μετανάστευση μονοπύρηνων κυττάρων (λεμφοκύτταρα μακροφάγα και άλλα κύτταρα του πλάσματος), προσπάθειες επιδιόρθωσης της βλάβης με αντικατάσταση του συνδετικού ιστού, αγγειογένεση και ίνωση. Η χρόνια φλεγμονή αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό για μερικές από τις πιο κοινές ασθένειες, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αθηροσκλήρωση, η νόσος Alzheimer και το άσθμα.[1, 3]

Η αντίδραση του οργανισμού σε σωματική ή ψυχολογική πίεση είναι η ίδια ανεξαρτήτως της αιτίας: μικροβιακή εισβολή, χειρουργική επέμβαση, αλλεργική αντίδραση, τραύμα, έγκαιμα, ισχαιμία ιστών, έμφραγμα, εντατική άσκηση ή τοκετό. Αυτή η απάντηση του οργανισμού καλείται απόκριση οξείας φάσης, και ουσιαστικά πρόκειται για οξεία φλεγμονή με γενικά συμπτώματα [2, 13]. Η απόκριση οξείας φάσης ή οξεία φλεγμονή συμπεριλαμβάνει τους πρώτους χρονικά μηχανισμούς που ενεργοποιούνται στο επίπεδο του ενδοθηλίου αμέσως μετά την εμφάνιση του βλαπτικού παράγοντα και κύριοι μεσολαβητές της είναι οι κυτταροκίνες IL-1β, IL-6 και TNF-α.

Η απόκριση οξείας φάσης ξεκινάει από IL-6 ή/και TNF-α και στα γενικά χαρακτηριστικά της περιλαμβάνονται πυρετός, ανακατανομή ιχνοστοιχείων (ελάττωση των συγκεντρώσεων σιδήρου και ψευδαργύρου στο πλάσμα), καταβολισμός σκελετικών μυών, λιπόλυση, αύξηση ηπατικής σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσης, ενδοκρινικές μεταβολές και ουδετεροφιλία. Αυτές όλες οι μεταβολές έχουν ως τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός περιβάλλοντος στο οποίο η σήψη και η ασθένεια έχει τη καλύτερη ευκαιρία για να ηττηθεί από το ενισχυμένο ανοσοποιητικό σύστημα. Το τίμημα που πληρώνει ο οργανισμός για αυτήν την ενισχυμένη ανοσολογική απόκριση είναι ο μεταβολικός καταβολισμός [10].

Τα ερευνητικά στοιχεία δείχνουν ότι η IL-6 συμμετέχει στην ενεργοποίηση της μεταγραφής και σύνθεσης των πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ. Οι πρωτεΐνες οξείας

φάσης υποστηρίζουν το μολυσμένο οργανισμό από μεταβολικές και λειτουργικές δραστηριότητες [10]. Ασκούν πολλές δράσεις στη διαδικασία της φλεγμονής και πολλές από αυτές χρησιμεύουν στη ελαχιστοποίηση της έκτασης της ιστικής βλάβης. Είναι επίσης σημαντικές για την επιδιόρθωση των βλαβών των ιστών και τον καθαρισμό από κυτταρικές μεμβράνες και τις ενδοτοξίνες που ελευθερώνονται από τα μικρόβια [1]. Οι πιο γνωστές από αυτές τις πρωτεΐνες είναι η α-2 μακροσφαιρίνη, α-1 αντιθρυψίνη, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το ινωδογόνο και η πρωτεΐνη η συνδέουσα μαννόζη. Οι αναστολείς πρωτεάσης, όπως η α-1 αντιθρυψίνη και η α-2 μακροσφαιρίνη, συσσωρεύονται στο σημείο της βλάβης και δρουν ώστε να αποφευχθούν πρόσθετες ζημιές που προκλήθηκαν από την απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων από ήδη κατεστραμμένους ιστούς ή από τα φαγοκύτταρα. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η λευκωματίνη πιθανόν παρέχουν βασικά θρεπτικά συστατικά για να διευκολυνθεί η επούλωση των τραυμάτων. Το ινωδογόνο αυξάνει την αντοχή του πλάσματος και διεγείρει την ινοβλαστική ανάπτυξη [1, 10].

Η παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης αυξάνεται τόσο κατά την οξεία όσο και κατά τη χρόνια φλεγμονή [2]. Η παραγωγή αυτών των πρωτεϊνών αποτελεί το 30% περίπου της ολικής πρωτεϊνικής σύνθεσης στην οξεία φλεγμονή και μόνο το 5% στη χρόνια φλεγμονή. Εμφανές χαρακτηριστικό της οξείας φλεγμονής είναι η αύξηση των επιπέδων της CRP, ενώ στη χρόνια φλεγμονή κυριαρχούν τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου [13].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

2.1 Ορισμός – έννοια της συστηματικής φλεγμονής

Τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι μια μικρή αλλά μόνιμη ενεργοποίηση των φλεγμονωδών μηχανισμών, που μπορεί να μη δίνει κλινικά συμπτώματα όπως οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, μπορεί να αποτελέσει εξίσου σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για χρόνιες παθήσεις [14]. Η κατάσταση αυτή αναφέρεται ως συστηματική φλεγμονή ή υποκλινική φλεγμονή (low-grade inflammation, subclinical chronic inflammation) και αποτελεί σημαντικό παθογενετικό παράγοντα για την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και καρδιαγγειακών παθήσεων, νεοπλασιών ακόμα και παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως η κατάθλιψη. Κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση συστηματικής φλεγμονής είναι η παχυσαρκία, η ηλικία, το κάπνισμα, το άγχος και η διατροφή σε συνδυασμό πάντα με το γενετικό υπόβαθρο του κάθε ανθρώπου [15].

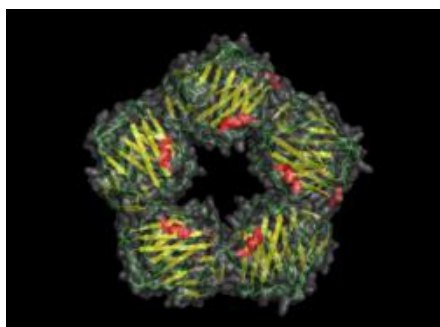
Η συστηματική φλεγμονή χαρακτηρίζεται από ελαφρώς αυξημένες συγκεντρώσεις πρωτεϊνών (2-3 φορές) της οξείας φάσης της φλεγμονής που παράγονται από τα ηπατοκύτταρα, όπως είναι η CRP και μερικών κυτταροκινών που ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση όπως ο TNF-α και η IL-6 [16, 17, 18, 19, 20]. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονής, ως απόκριση του οργανισμού στη λοίμωξη ή τον τραυματισμό, οι συγκεντρώσεις στο αίμα αυτών των πρωτεϊνών, κυρίως της CRP, μπορούν να αυξηθούν 10 – 1000 φορές [14, 21]. Η συστηματική φλεγμονή διαφοροποιείται από την οξεία φλεγμονή και στο γεγονός ότι εμφανίζει διαφορετική σχετική αναλογία προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών και διαφορετική βιολογική αντίδραση σε μια δεδομένη κυτταροκίνη. Μια επιπλέον διαφορά τους είναι η ρύθμιση της όρεξης. Ασθενείς με συστηματική φλεγμονή, οι οποίοι κατά βάση είναι παχύσαρκοι ή εμφανίζουν μεταβολικό σύνδρομο έχουν συνήθως αυξημένη όρεξη ενώ η χρόνια ή η οξεία φλεγμονή χαρακτηρίζεται από ανορεξία και καχεξία [22].

2.2 Δείκτες συστηματικής φλεγμονής

Οι κυριότεροι δείκτες που χρησιμοποιούνται ως ένδειξη ύπαρξης συστηματικής φλεγμονής είναι οι εξής :

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η CRP, όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο αποτελεί μία εκ των πρωτεϊνών οξείας φάσης [23, 24]. Ανήκει στην οικογένεια των πεντραξινών και αποτελείται από μια κυκλική δομή με πέντε υποομάδες, μεγέθους 25kb η καθεμία [25]. Παράγεται από το ήπαρ σε κάθε είδους φλεγμονώδους απόκρισης του οργανισμού και κύρια ερεθίσματα για την έκκρισή της αποτελούν η IL-1, η IL-6 και συνεπώς έμμεσα ο TNF-α [23, 24, 26, 27, 28]. Αν και η κύρια πηγή της CRP είναι το ήπαρ, πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι το ενδοθήλιο μπορεί επίσης να παράγει CRP [23,27].



Εικόνα 2.1: Πενταμερική δομή της CRP (εικόνα από NCBI)

Τα επίπεδα της αυξάνονται σε περίπτωση ενεργής λοίμωξης ή οξέων φλεγμονωδών διεργασιών [23]. Παρουσία φλεγμονής, τα επίπεδά της αυξάνονται έως και 300 mg/L, ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες κυμαίνονται κάτω από 2 mg/L [29]. Μικρή αύξηση της CRP παρατηρείται και σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως είναι η αθηροσκλήρωση [23]. Η κύρια δράση της είναι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος το οποίο με τη σειρά του προκαλεί κυτταρικό θάνατο επιτιθέμενο στη μεμβράνη των κυττάρων και η αντιμετώπιση της λοίμωξης [22, 26]. Επιπλέον μεσολαβεί τη φαγοκυττάρωση, ρυθμίζει τη φλεγμονή και είναι ένας ευαίσθητος αλλά μη ειδικός δείκτης λοίμωξης των ιστών [28].

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα CRP, έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με μια σειρά από καλά γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά, όπως είναι η παχυσαρκία, το κάπνισμα, το ινωδογόνο πλάσματος, LDL- χοληστερόλη, καρδιακός ρυθμός, πίεση αίματος, τριγλυκερίδια πλάσματος, γλυκόζη νηστείας κ.α. τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες [26, 30, 31]. Ένας μεγάλος όγκος επιδημιολογικών δεδομένων συνδέουν τη CRP με στεφανιαία επεισόδια,

αθηροσκλήρωση και διαβήτη τύπου 2. Είναι σαφές ότι η CRP είναι ένας από τους ισχυρότερους δείκτες μεταβολικού κινδύνου και επιπλέον, πιθανόν να συμμετέχει άμεσα στους μηχανισμούς των κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος, οδηγώντας σε αθηροσκληρωτικές βλάβες και καρδιακά επεισόδια, καθώς α) έχει βρεθεί στις αθηρωματικές πλάκες, β) το σύμπλεγμα CRP-LDL χοληστερόλη προσλαμβάνεται ευκολότερα από τα μακροφάγα γ) διεγείρει τη παραγωγή μορίων προσκόλλησης, ιντερλευκινών και χημιοτακτικών πρωτεϊνών των μονοκυττάρων (MCP-1) και δ) εμποδίζει τη παραγωγή του οξειδίου του αζώτου (NO) [22, 24].

Η CRP αποτελεί έναν ισχυρό δείκτη πρόβλεψης του πρωτογενούς και δευτερογενούς καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα αυξημένα επίπεδα της ταυτοποιούν άτομα με αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά αγγειακά συμβάντα, περιλαμβάνοντας ασταθή στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και αιφνίδιο θάνατο. Μελέτες επίσης υποστηρίζουν τη προγνωστική αξία της CRP σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακών ασθενειών [24, 28].

Η Αμερικάνικη Ένωση Καρδιολογίας και το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων εξέδωσαν συστάσεις για τη χρήση του δείκτη CRP στη κλινική πράξη. Οι τιμές της κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες κινδύνου, χαμηλού (<1mg/L), μεσαίου (1-3 mg/L) και υψηλού κινδύνου (>3 mg/L) [23, 24, 27]. Έτσι η hs-CRP (high-sensitive CRP) θεωρείται πλέον ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και οι ειδικοί συστήνουν τη χρήση της σα δείκτη φλεγμονής. Οι ασθενείς που κρίνονται ότι βρίσκονται σε μέτριο κίνδυνο (10-20% κίνδυνος για καρδιαγγειακά ανά 10 χρόνια) μπορεί να ωφεληθούν από τη μέτρηση της hs-CRP, η τιμή της οποίας θα μπορούσε να κατευθύνει τη περαιτέρω θεραπεία, ενώ σε ασθενείς που έχουν ήδη παρουσιάσει στεφανιαίο επεισόδιο, η μέτρηση της hs-CRP θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν ανεξάρτητος δείκτης πρόγνωσης για επανεμφάνιση του επεισοδίου.

Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)

Η IL-6 αποτελεί μια προ-φλεγμονώδη κυτταροκίνη με μοριακό βάρος 26KDa [32]. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της φλεγμονής και στο τραυματισμό των ιστών. Σε συνδυασμό με την IL-1 και τον TNF-α προκαλεί την απόκριση οξείας φάσης, όπως ο πυρετός, και την ηπατική παραγωγή των πρωτεϊνών οξείας φάσης (π.χ. CRP). Η IL-6, έχει επίσης και αντιφλεγμονώδεις δράσεις, αναστέλλοντας τη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, INF-g) και προάγοντας τη παραγωγή αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1Ra, IL-10) κατά τη διάρκεια της φλεγμονής [26, 32].



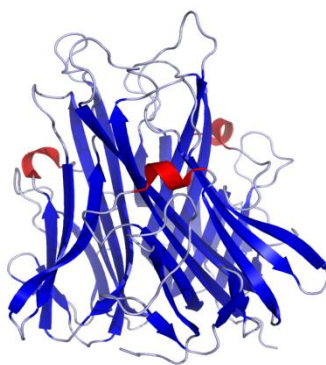
Εικόνα 2.2: IL-6 (εικόνα από Protein Data Bank)

Οι επιδράσεις της πραγματοποιούνται πάντα σε αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα της, το IL-6R [33]. Δρα κυρίως ως παρακρινής παράγοντας, δηλαδή τα κύτταρα-στόχοι της βρίσκονται μακριά από το τόπο απελευθέρωσής της και τα αποτελέσματά της σχετίζονται με τη συγκέντρωση της στον ορό [22]. Εκτός από το σημαντικό της ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και της διαδικασίας της φλεγμονής, επιδρά επιπλέον και σε μια πληθώρα συστημάτων, όπως το νευρικό, το ενδοκρινικό, στον οστικό μεταβολισμό, στους σκελετικούς μυς, καθώς και σε πολλά άλλα συστήματα και όργανα [34]. Παράγεται από διάφορους τύπους κυττάρων, όπως T και B λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα/μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, ηπατοκύτταρα, μεσαγγειακά κύτταρα, καθώς και διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων. Η IL-6 ρυθμίζει ποικιλία διεργασιών σε διάφορους κυτταρικούς τύπους (πλειοτρόπος κυτταροκίνη), όπως την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, την επιβίωση αλλά και την απόπτωση των κυττάρων. Ο πλειοτροπισμός της IL-6 έχει ως αποτέλεσμα, η αυξημένη παραγωγή της να συνδέεται άμεσα με μεγάλο αριθμό νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, η νόσος του Castleman, η νόσος του Crohn, αλλά και διάφορα κακοήγη νεοπλασμάτα, όπως το πολλαπλούν μυέλωμα [35].

Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα της IL-6 είναι έντονα συνδεδεμένα με τη παχυσαρκία και το ΔΜΣ και αποτελεί μέσο πρόβλεψης της εξέλιξης καρδιακών παθήσεων και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [32]. Τα επίπεδα της έχουν βρεθεί αυξημένα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικό σύνδρομο. Κάποιες μελέτες, επίσης, αποδεικνύουν ότι η IL-6 αναστέλλει τη δράση της ινσουλίνης σε μυς και ήπαρ [32, 36]. Έτσι, η ιντερλευκίνη 6 θεωρείται ως ανεξάρτητος δείκτης για ανάπτυξη καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων: στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος του μυοκαρδίου [37, 38], αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη και διαβήτη [39, 40].

Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων – α (TNF- α)

Ο TNF- α είναι μια προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη που δρα μέσω των δύο υποδοχέων της, τον υποδοχέα I και τον υποδοχέα II (TNF-RI, TNF-RII). Είναι ένα τριμερές πεπτίδιο με μοριακό βάρος 17KDa, και υπάρχει τόσο σε εκκριτικό, όσο και σε διαμεμβρανικό τύπο [41]. Ο TNF- α είχε αρχικά περιγραφεί για τη δραστηριότητά του ενάντια στη δημιουργία όγκου. Στις μέρες είναι πλέον αναγνωρισμένη ως κυτταροκίνη με πολλές βιολογικές δράσεις. Είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στη διαδικασία της φλεγμονής, σε αυτοάνοσες ασθένειες, στην ογκογένεση, σε μεταστάσεις, αντιγραφή ιού, σηπτικό σοκ και πυρετό [33,36]. Ο TNF- α παίζει πρωταρχικό ρόλο στη διέγερση της έκκρισης άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης και της IL-6 [32, 42, 43], ενώ αντίθετα η έκκριση αντι-φλεγμονωδών μεσολαβητών μειώνεται ως απόκριση στον TNF- α [32].



Εικόνα 2.3: TNF- α (εικόνα από Protein Data Bank)

Μια μεγάλη ποικιλία παραγόντων μπορεί να προκαλέσει τη παραγωγή του, όπως οι ενδοτοξίνες, ιοί, κυτταροκίνες και κάποια φάρμακα. Ο TNF- α καταστέλλεται από την INF- α , INF- β , IL-6 και από ανοσοκατασταλτικές κυτταροκίνες IL-4 και IL-10. Πολλά φάρμακα μπορούν να εμποδίσουν τη παραγωγή TNF- α , όπως η δεξαμεθαζόνη και η κυκλοσπορίνη A [36]. Ο TNF- α παράγεται από πολλούς τύπους κυττάρων, όπως τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (μονοκύτταρα, T-λεμφοκύτταρα, B-λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνα κύτταρα), τα καρκινικά κύτταρα, οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα [33, 44].

Όπως αναφέρθηκε και για την IL-6, έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση αυτού του παράγοντα στη παχυσαρκία. Τα επίπεδα TNF- α αυξάνονται σε περιπτώσεις αύξησης του σωματικού βάρους, ενώ αντίθετα μειώνονται σε περιόδους απώλειας βάρους. Ο TNF- α διεγείρει τη λιπόλυση, και αυξημένα επίπεδα του παράγοντα αυτού έχουν συσχετιστεί σε μεγάλο βαθμό με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπερινσουλιναιμία και τη συστολική αρτηριακή πίεση [32].

Ινωδογόνο

Το ινωδογόνο αποτελεί μια εκ των πρωτεϊνών οξείας φάσης. Είναι γλυκοπρωτεϊνικό διμερές, το οποίο παράγεται από το ήπαρ και αποτελεί σημαντικότατο παράγοντα θρόμβωσης. Αποτελεί υπόστρωμα του ενζύμου θρομβίνη και πρόδρομο μόριο της φιβρίνης [33]. Η έκκρισή του ρυθμίζεται από ένα αριθμό ποικίλων κυτταροκινών [26, 45].

Παρόλο που το ινωδογόνο πλάσματος σχετίζεται με την ομοιόσταση και το κίνδυνο θρόμβωσης, παραμένει μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που επηρεάζει άμεσα το ιξώδες του ορού και το ρυθμό καθίζησης των ερυθροκυττάρων. Προκαλεί αιμόσταση και αυξάνει το ιξώδες του αίματος και τη προσκόλληση των λευκοκυττάρων. Το ινωδογόνο του πλάσματος, όπως και η CRP, έχει συσχετιστεί με μια ποικιλία άλλων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η ηλικία, το κάπνισμα, η LDL χοληστερόλη, η φυσική δραστηριότητα και η πίεση του αίματος [26, 45, 46].

Επιπλέον, η συγκέντρωση ινωδογόνου στο αίμα έχει φανεί ότι συσχετίζεται με μεγάλο κίνδυνο τόσο εμφάνισης όσο και επανεμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων από πολλές μελέτες [47]. Αυτός ο δείκτης φλεγμονής ανευρίσκεται επίσης αυξημένος και σε υγιή άτομα με κληρονομικότητα για έμφραγμα [26, 45].

Μόρια προσκόλλησης

Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και η μετανάστευση τους δια μέσου του αρτηριακού τοιχώματος αποτελεί τα πρώτα βήματα στο σχηματισμό αθηροσκλήρωσης [26, 48]. Αυτή η διαδικασία εξαρτάται από ένα καταρράκτη γεγονότων, τα οποία μεσολαβούνται από μια οικογένεια κυτταρικών μορίων προσκόλλησης που εκφράζονται στην επιφάνεια των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων [26, 49].

Τα μόρια προσκόλλησης αποτελούν μια ομάδα εξειδικευμένων επιφανειακών κυτταρικών δομών, που συνδέονται με υποδοχείς στην επιφάνεια γειτονικών κυττάρων, με σκοπό, αφενός να διευκολύνουν τη μετακίνηση των κυττάρων, αφετέρου να τα συγκρατούν σε επαφή διευκολύνοντας τη μεταξύ τους επικοινωνία και συνεργασία. Η ποιοτική και ποσοτική τους κατανομή ποικίλει ανάλογα με τον ιστό. Τα μόρια προσκόλλησης συνδέουν όμοια ή διαφορετικού τύπου μόρια και η σύνδεση καλείται ομοφιλική και ετεροφιλική, αντίστοιχα. Τα μόρια προσκόλλησης ανάλογα με τη δομή τους κατατάσσονται στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, στην οικογένεια των ιντεγκρινών, των σελεκτινών, των σιαλοβλεννινών και των καδερινών [50, 51]. Τα πιο σημαντικά από αυτά τα μόρια είναι το ICAM-1 και το VCAM-1,

τα οποία ανήκουν στην οικογένεια των ιντεγκρινών αλλά επίσης κατατάσσονται και στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, καθώς και οι E-, P- και L- σελεκτίνες [52].

Μεμβράνες οι οποίες δεσμεύουν μόρια προσκόλληση εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα κύτταρα λείων μυών και στα μακροφάγα [26, 53, 54]. Σε περίπτωση φλεγμονής, με την επίδραση των κυτταροκινών, αυξάνονται τα επίπεδα αυτών των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία τα καθιστούν ικανά να συγκολληθούν στα λευκοκύτταρα [52]. Αυτά τα μόρια προσκόλλησης επιτρέπουν στα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα να κυλάνε, καθώς επίσης και τη σταθερή προσκόλληση και μετανάστευση αυτών των κυττάρων του αίματος δια μέσω του επιθηλίου. Διαλυτές μορφές μορίων προσκόλλησης έχουν ανιχνευτεί στο πλάσμα και είναι ενδεικτικές της έκφρασης των μεμβρανών που δεσμεύουν μόρια προσκόλλησης [26].

Τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης και ιδιαίτερα τα ICAM-1, VCAM-1 και η E-σελεκτίνη έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Παράλληλα, αυξημένα επίπεδα των μορίων αυτών έχουν περιγραφεί και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Αριθμός λευκοκυττάρων

Ο αριθμός λευκοκυττάρων αναφέρεται στο συνολικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερειακό αίμα που παράγεται από το μυελό των οστών. Τα λευκοκύτταρα έχουν ποικίλες δράσεις, όπως η σύνθεση των αντισωμάτων και των κυτταροκινών, καθώς και άμεσες επιδράσεις στους μικροοργανισμούς. Υπάρχουν πέντε κύριοι τύποι λευκοκυττάρων στην αιματική κυκλοφορία: ουδετερόφιλα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα.

Πολλές διαφορετικές κυτταροκίνες μπορούν να επιδράσουν στον αριθμό λευκοκυττάρων στο περιφερειακό αίμα. Επιπλέον, ο αριθμός λευκοκυττάρων έχει συσχετιστεί με διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η υπέρταση [26].

Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη, η οποία συντίθεται από τα λιποκύτταρα, αναλόγως τη ποσότητα λίπους που αθροίζεται στο λιπώδη ιστό. Ανήκει στις λιποκυτταρακίνες, οι οποίες είναι βιολογικά δραστικές πρωτεΐνες που παράγονται από το λιπώδη ιστό. Η λεπτίνη επιδρά στον υποθάλαμο, προκαλώντας μείωση στη προσλαμβανόμενη τροφή. Επηρεάζει επίσης το μεταβολικό ρυθμό και πιθανότατα παίζει σημαντικό ρόλο στις αλλαγές τις ενεργειακής δαπάνης που παρατηρούνται ως αποτέλεσμα της πολυφαγίας και της ολιγοφαγίας. Πιο απλά, φαίνεται ότι η λεπτίνη ειδοποιεί τον εγκέφαλο για τη ποσότητα του συσσωρευμένου λίπους [55].

Παρόλο που ο ρόλος της λεπτίνης στον έλεγχο της ομοιόστασης ενέργειας συνεχώς αναγνωρίζεται και καθορίζεται, παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστο κατά πόσο η λεπτίνη παίζει κάποιο ρόλο στη δημιουργία φλεγμονωδών καταστάσεων που προκαλούνται από τη παχυσαρκία [22, 56, 57]. Σαφώς, η συγκέντρωση της λεπτίνης στον ορό αυξάνεται αναλογικά με το σωματικό λίπος. Συνεπώς, τα περισσότερα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα έχουν γενικά υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης [22, 32, 58]. Παρόλα αυτά, τα παχύσαρκα άτομα φαίνεται ότι είναι ανθεκτικά στα υποθαλαμικά αποτελέσματα της λεπτίνης, εμφανίζουν δηλαδή κάποια αντίσταση, με αποτέλεσμα τα καταβολικά μονοπάτια που σκοπεύουν στη μείωση της όρεξης και στην αύξηση των ενεργειακών δαπανών να μην ενεργοποιούνται στα παχύσαρκα άτομα και το υπερβάλλον σωματικό βάρος να διατηρείται σε αυτά τα άτομα [57].

Ο λειτουργικός υποδοχέας της λεπτίνης ανευρίσκεται εκτός από το κεντρικό νευρικό σύστημα και σε άλλους απομακρυσμένους ιστούς, όπως ήπαρ, λιπώδη ιστό, σκελετικό μυ, πάγκρεας αλλά και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος [22, 32, 59, 60]. Το σημαντικό είναι ότι σε αυτούς τους περιφερειακούς ιστούς δε παρατηρείται κάποια αντίσταση στις αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης. Επομένως, στα παχύσαρκα άτομα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού αυξάνουν τα αποτελέσματα της λεπτίνης, γεγονός το οποίο έχει αποδειχθεί σε μελέτες ζώων ότι ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα και το στρέφει στην επικράτηση προφλεγμονωδών κυττάρων [22, 61]. Χρονίως αυτή η προφλεγμονώδης στροφή μπορεί να είναι επιβλαβής προδιαθέτοντας σε εξέλιξη αθηροσκλήρωσης. Παρόλο που οι αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης στον ορό, μέσω άμεσων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα, ενεργοποιούν μια προφλεγμονώδη κατάσταση, απαιτούνται επιπλέον μελέτες σε ανθρώπους, ώστε να αποδειχθεί κατά πόσο η ορμόνη αυτή συμβάλλει στη χρόνια συστηματική φλεγμονή, μιας και εμπεριστατωμένα δεδομένα για τη θέση αυτή προκύπτουν μόνο από μελέτες σε τρωκτικά [22].

Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη μοριακού βάρους 30kD, η οποία όπως και η λεπτίνη ανήκει στις λιποκυτταροκίνες [62]. Η αδιπονεκτίνη παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από το λιπώδη ιστό και απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία, όπου ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα (5-10 μg/ ml) και αποτελεί το 0.01% όλων των πρωτεϊνών του πλάσματος [62, 63]. Η σύνθεση και η έκκριση της αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα ρυθμίζεται με διάφορους τρόπους. Γενικά, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα είναι 2 με 3 φορές χαμηλότερα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και αυτή η διαφορά πιθανόν να οφείλεται στην επίδραση των ανδρογόνων [64].

Η αδιπονεκτίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης και των λιπιδίων [32, 65, 66, 67] και σε ολόκληρο το μεταβολισμό του σώματος [32, 68]. Η λιποκυτταροκίνη αυτή έχει εμπλακεί έντονα με την καρδιαγγειακή υγεία, με επιδημιολογικά στοιχεία να αποδεικνύουν αντίστροφη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης αδιπονεκτίνης στον ορό και διαφόρων αγγειακών φλεγμονωδών δεικτών, όπως CRP, IL-6 και ινωδογόνο, γεγονός που αποδεικνύει και την αντιαθηρωματική και αντιφλεγμονώδη δράση της ορμόνης αυτής [32].

Μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης συνδέονται με υψηλότερο ΔΜΣ, μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, λιγότερο ευνοϊκό λιπιδαιμικό προφίλ και αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου [32, 69, 70]. Χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα παρατηρούνται σε παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, όπως η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 [71, 72]. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης είναι ιδιαίτερα χαμηλή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ενώ άτομα με υποαδιπονεκτιναιμία ($< 4 \mu\text{g/ml}$) εμφανίζουν διπλάσια επίπτωση στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου [73, 74]. Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους προτείνουν ένα πιθανό προστατευτικό ρόλο της αδιπονεκτίνης, καθώς ασθενείς με υψηλά επίπεδα αυτής της ορμόνης στο πλάσμα εμφανίζουν δραματικά μειωμένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σύγκριση με άτομα που παρουσιάζουν υποαδιπονεκτιναιμία [32]. Μελλοντικά η αδιπονεκτίνη μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο και ευαίσθητο δείκτη πρόιμης αθηρωματικής νόσου. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διαπιστωθεί η ενδεχόμενη θεραπευτική χρήση της αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Αγγειοτενσινογόνο

Το αγγειοτενσινογόνο είναι ένα μεγάλο πρωτεϊνικό σύμπλεγμα του πλάσματος, το οποίο παράγεται από το ήπαρ και είναι συστατικό του ορμονικού συμπλέγματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης. Το αγγειοτενσινογόνο μαζί με όλα τα συστατικά του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης, συμπεριλαμβανομένης της ρενίνης, αγγειοτενσίνης 1, αγγειοτενσίνης 2 και του μετατρεπτικού ενζύμου, εκφράζεται και εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό, κυρίως από τις σπλαχνικές αποθήκες [32, 75]. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκφραση και δραστηριότητα του συστήματος αυτού στο λιπώδη ιστό, μαζί με τα επίπεδα στο πλάσμα της αγγειοτενσίνης, σχετίζεται θετικά με τη λιπώδη μάζα σώματος [32, 76, 77, 78]. Το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης, με τις επιπτώσεις του στη ρύθμιση των υγρών και ηλεκτρολυτών και του αγγειακού τόνου, έχει αναφερθεί ως ένα από τα σημαντικότερα φυσιολογικά μονοπάτια που επηρεάζουν το καρδιαγγειακό σύστημα. Αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσινογόνου και

αγγειοτενσίνης 2 απαντώνται στη παχυσαρκία, γεγονός το οποίο έχει συσχετιστεί με αγγειακή φλεγμονή, αγγειογένεση, υπέρταση και αθηρωματικές αλλαγές [32, 79, 80, 81].

2.3 Παράγοντες που επάγουν συστηματική φλεγμονή

2.3.1 Παχυσαρκία – Ινσουλινοαντίσταση

Η παχυσαρκία αποτελεί μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική ασθένεια και είναι αναμφισβήτητο μια από της συχνότερα εμφανιζόμενες ασθένειες στις αναπτυγμένες αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Χαρακτηρίζεται από υπερβολική συσσώρευση σωματικού λίπους, γεγονός που λειτουργεί επιβαρυντικά για την υγεία. Αποτελεί χρόνιο νόσημα και μπορεί να οφείλεται σε γενετική προδιάθεση, αλλά και σε μεταβολικές, ορμονικές και συμπεριφοριστικές αιτίες. Είναι η πλέον κοινή διατροφική διαταραχή και σχετίζεται άμεσα με χρόνιες μεταβολικές ασθένειες, όπως η υπέρταση, η υπερινσουλιναμία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η υπερχοληστερολαιμία, καθώς και με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η μειωμένη απόκριση των ιστών στην ινσουλίνη και η εμφάνιση της σχετίζεται άμεσα με την παχυσαρκία και ειδικότερα με τη παχυσαρκία κεντρικού τύπου, δηλαδή το αυξημένο ποσοστό λίπους στη κοιλιακή χώρα. Η ινσουλινοαντίσταση μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Πράσφατα βρέθηκε ότι η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από μια κατάσταση χρόνιας συστηματικής φλεγμονής [82 – 87]. Η βάση για αυτή τη θεώρηση είναι ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα αρκετών δεικτών φλεγμονής, τόσο προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όσο και πρωτεϊνών οξείας φάσης, είναι αυξημένα στα παχύσαρκα άτομα. Σε αυτούς τους δείκτες περιλαμβάνονται η CRP, η IL-6, ο TNF- α , το ινδογόνο και πολλοί άλλοι [82, 84, 88]. Πλήθος μελετών έχει αποδείξει μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στη παχυσαρκία – αυξημένη λιπώδη μάζα σώματος και στα κυκλοφορούντα επίπεδα κυτταροκινών. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις TNF- α , IL-6 και μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1) και μια μείωση του σωματικού βάρους επιφέρει πτώση και στις συγκεντρώσεις αυτών των παραγόντων φλεγμονής [89-93]. Η έκφραση και η έκκριση TNF- α και IL-6 από το λιπώδη ιστό είναι επίσης αυξημένη στα παχύσαρκα άτομα [89, 94]. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι η συστηματική αυτή φλεγμονή σχετίζεται πολύ περισσότερο με τη κεντρικού τύπου ή κοιλιακή παχυσαρκία [32, 95]. Έτσι, μαζί με το ολικό σωματικό λίπος, το κοιλιακό λίπος ίσως αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης των δεικτών φλεγμονής [14].

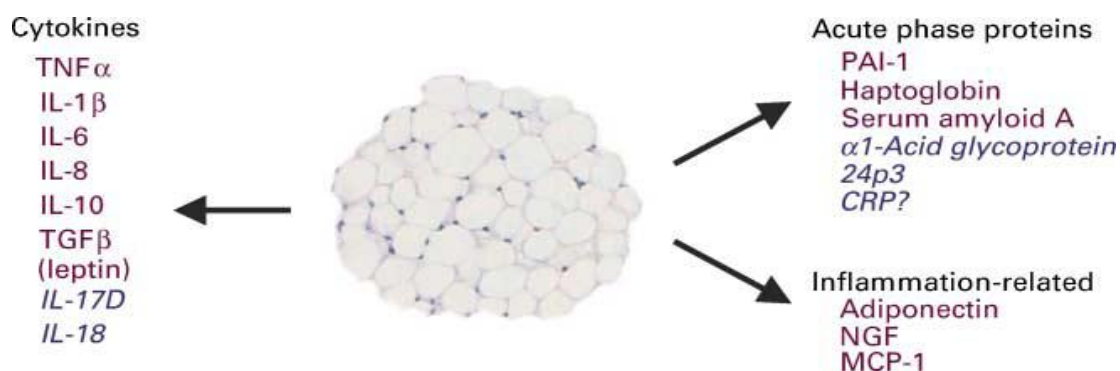
Γενικά, οι επιπτώσεις της ίδιας της φλεγμονής είτε είναι συστηματική, είτε τοπική είναι ασαφείς. Ωστόσο, είναι όλο και πιο προφανές ότι η φλεγμονώδης αυτή κατάσταση που χαρακτηρίζει τη παχυσαρκία μπορεί να είναι αιτιώδης στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και διαφόρων άλλων διαταραχών που σχετίζονται με τη παχυσαρκία, όπως η υπερλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο [82, 95, 96]. Ενώ η γενική παραδοχή είναι ότι η φλεγμονή είναι αποτέλεσμα της παχυσαρκίας, έχει προταθεί και η άποψη ότι η παχυσαρκία είναι στη πραγματικότητα αποτέλεσμα φλεγμονώδους νόσου [82, 84].

Ένα ουσιώδες ερώτημα είναι η προέλευση των δεικτών φλεγμονής στη παχυσαρκία και υπάρχουν τρεις δυνατές περιπτώσεις. Η πρώτη είναι ότι αντικατοπτρίζει τη παραγωγή και την απελευθέρωση από όργανα άλλα εκτός του λιπώδους ιστού, κυρίως από το ήπαρ και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Η δεύτερη εξήγηση είναι ότι πιθανόν ο λευκός λιπώδης ιστός (WAT) εκκρίνει κάποιους παράγοντες που διεγείρουν τη παραγωγή δεικτών φλεγμονής από το ήπαρ και άλλα όργανα. Αυτό μπορεί να συμβαίνει στη περίπτωση της CRP, όπου υποστηρίζεται ότι η ηπατική παραγωγή της υποκινείται από την αύξηση της IL-6 από την εκτεταμένη λιπώδη μάζα των παχύσαρκων [82, 95, 97]. Η τρίτη περίπτωση είναι τα ίδια τα λιποκύτταρα να είναι η άμεση πηγή ορισμένων ή του μεγαλύτερου μέρους αυτών των δεικτών φλεγμονής και έτσι τα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδά τους στη παχυσαρκία να αντικατοπτρίζουν την παραγωγή τους από την αυξημένη μάζα του λευκού λιπώδους ιστού (WAT). Υπάρχει βέβαια και η πιθανότητα να υπάρχει ένας συνδυασμός της παραγωγής από το λιπώδη ιστό και τα άλλα όργανα [82].

Μέχρι πριν από κάποια χρόνια ο λιπώδης ιστός θεωρείτο κυρίως ως μια αδρανείς δεξαμενή αποθήκευσης ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων, άποψη η οποία τα τελευταία χρόνια έχει αλλάξει δραματικά [36]. Ο λιπώδης ιστός και πιο συγκεκριμένα ο λευκός λιπώδης ιστός αναγνωρίζεται πλέον ως ένας σύνθετο, απαραίτητο και ενεργό μεταβολικό και ενδοκρινές όργανο, το οποίο εκκρίνει πολλούς ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ανθρώπινου μεταβολισμού και της αγγειακής λειτουργίας [82]. Μαζί με τα λιποκύτταρα, ο λιπώδης ιστός περιέχει συνδετικό ιστό, νευρικό ιστό, κύτταρα στρώματος, αγγεία και ανοσοποιητικά κύτταρα και όλα αυτά τα συστατικά λειτουργούν ως ενιαία μονάδα. Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού, τα οποία περιλαμβάνουν τα λιποκύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (μακροφάγα), έχει βρεθεί ότι εκκρίνουν πολλαπλά βιοενεργά μόρια, που συλλογικά αναφέρονται ως αδιποκίνες ή λιποκίνες. Αυτές περιλαμβάνουν τη λεπτίνη, την αδιπονεκτίνη, κυτταροκίνες όπως την IL-6 και τον TNF- α , παράγοντες συμπληρώματος, πρωτεΐνες του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, τη ρεσιστίνη και τον PAL-1. Ορισμένες από αυτές τις αδιπονεκτίνες λειτουργούν κυρίως ως αυτοκρινής/παρακρινής

παράγοντες, ενώ άλλες ελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία και ενεργούν ως σημαντικά μόρια σε απομακρυσμένους ιστούς, όπως ήπαρ, σκελετικοί μυς και ενδοθήλιο [32, 95].

Τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα εμφανίζονται μαζί στο λιπώδη ιστό στη παχυσαρκία και αποτελεί πρόσφατο εύρημα ότι η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση μακροφάγων στο λευκό λιπώδη ιστό. Τα μακροφάγα στο λιπώδη ιστό πιθανώς συνεισφέρουν στη παραγωγή παραγόντων φλεγμονής, είτε μόνα, είτε σε συνεργασία με τα λιποκύτταρα, γεγονός που προτείνει ένα πιθανό σημαντικό τους ρόλο στην προώθηση ινσουλινοαντίστασης. Κάτω από κανονικές συνθήκες τα λιποκύτταρα αποθηκεύουν λιπίδια και ρυθμίζουν τη μεταβολική ομοιόσταση, ενώ τα μακροφάγα λειτουργούν στη φλεγμονώδη αντίδραση παρά το γεγονός ότι κάθε κύτταρο έχει την ικανότητα να εκτελεί και τις δύο λειτουργίες. Στη παχυσαρκία, αντίθετα, ο λιπώδης ιστός φλεγμαίνει, τόσο μέσω διήθησης του λιπώδους ιστού από τα μακροφάγα όσο και ως αποτέλεσμα της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα λιποκύτταρα της αυξημένης λιπώδους μάζας αυτών των ατόμων [32]. Η φλεγμονώδης κατάσταση του λιπώδους ιστού αποδεικνύεται τόσο από *in vivo*, όσο και από *in vitro* μελέτες, οι οποίες επιβεβαιώνουν ότι η έκφραση και η απελευθέρωση κυτταροκινών από το λιπώδη ιστό είναι αυξημένη σε άτομα με υψηλότερη λιπώδη μάζα σώματος [14]. Η έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας φαίνεται ότι γίνεται στο λιπώδη ιστό. Γενικά είναι αποδεκτό, ότι μετά την αποθήκευση λιπιδίων στα λιποκύτταρα, αυτά προκαλούν την έναρξη της φλεγμονής και στη συνέχεια τα μακροφάγα ενεργοποιημένα αναλαμβάνουν τη μετάδοση του φλεγμονώδη καταρράκτη. Έτσι τα λιποκύτταρα ενεργοποιούν τα μακροφάγα ώστε η τοπική φλεγμονώδης διεργασία να καταστεί συστηματική με τις επιπτώσεις που αναφέρθηκαν [98, 99].



Εικόνα 2.4: Πρωτεΐνες οξείας φάσης και φλεγμονώδη μόρια που απελευθερώνονται από τα λιποκύτταρα. [82]

Ένα ουσιώδες ερώτημα σε αυτό το σημείο είναι γιατί ο λευκός λιπώδης ιστός απελευθερώνει προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνες και πρωτεΐνες οξείας φάσης και γιατί η παραγωγή αυτών αυξάνεται κατακόρυφα όταν αυξάνεται η λιπώδης μάζα, γιατί δηλαδή η παχυσαρκία σχετίζεται με μια κατάσταση χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Υπάρχουν πολλές απόψεις, οι οποίες προτείνουν ότι ίσως η φλεγμονώδης κατάσταση στη παχυσαρκία δεν είναι μόνο ανεπιθύμητο παραπροϊόν. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι αποτελεί μια απάντηση στην υποξία στις περιοχές αποθήκευσης λίπους, καθώς αυξάνεται η μάζα του ιστού κατά τη διάρκεια προοδευτικής ανάπτυξης της παχυσαρκίας. Με την αύξηση του λιπώδους ιστού, το αγγειακό σύστημα είναι ανεπαρκές για να διατηρήσει φυσιολογική οξυγόνωση σε όλο το όργανο. Τα λιποκύτταρα παραμένουν σχετικά υποτοξικά, γεγονός που οδηγεί στην εμφάνιση φλεγμονώδους απάντησης εντός του οργάνου, η οποία χρησιμεύει σε αύξηση της ροής του αίματος, τόνωση της αγγειογένεσης και παροχή επαρκούς ποσότητας οξυγόνου στα κύτταρα του λιπώδους ιστού [82]. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι αυτή η φλεγμονώδης κατάσταση στη παχυσαρκία αποτελεί μάλλον έναν ομοιοστατικό μηχανισμό, ώστε να αποτρέψει τον οργανισμό να φτάσει στο σημείο όπου η υπερβολική συσσώρευση λίπους εμποδίζει τη κινητικότητα και μειώνει τη φυσική του κατάσταση. Η αποθήκευση λίπους και η συσσώρευση λιπώδους ιστού απαιτούν αναβολικές διαδικασίες, όπως για παράδειγμα τη δράση της ινσουλίνης, ενώ η φλεγμονή ενεργοποιεί το καταβολισμό, που περιλαμβάνει τη λιπόλυση από τα λιποκύτταρα. Γίνεται, επομένως, αντιληπτό πώς αυτή η ενεργοποίηση του καταβολισμού μέσω της φλεγμονής μπορεί να είναι μια προσπάθεια να διατηρηθεί το σωματικό βάρος στα αποδεκτά όρια [100]. Μολονότι δε υπάρχει πειραματική απόδειξη που να τεκμηριώνει το ρόλο της χαμηλού βαθμού φλεγμονής σε αυτή την ομοίωση, ενδείξεις για αυτή την ιδέα μπορεί να βρεθούν από ευρήματα (όπως αυτά σε ειδικούς υποδοχείς ινσουλίνης του λιπώδους ιστού ποντικών knockout και ειδικά για το λιπώδη ιστό TNF διαγονιδιακά ποντίκια) που δείχνουν ότι η πειραματικά προκαλούμενη φλεγμονή ή ινσουλινοαντίσταση στο λιπώδη ιστό, είναι μεταβολικά ευνοϊκή, καταλήγοντας σε ένα λεπτό φαινότυπο και συστηματική ινσουλινοευαισθησία [101, 102].

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελούν καταστάσεις οι οποίες εμφανίζονται ως συνέπεια της παχυσαρκίας και της επακόλουθης χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής. Και οι δύο αυτές καταστάσεις είναι στενά συνδεδεμένες με συστηματική φλεγμονή και χαρακτηρίζονται από αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και ενεργοποίηση αντιδρώντων οξείας φάσης και άλλων μεσολαβητών, καθώς και ενεργοποίηση ενός δικτύου οδών μετάδοσης μηνύματος της φλεγμονής [100]. Πολλές μεταβολικές αλλαγές που συμβαίνουν στο διαβήτη πιθανόν αυξάνουν τη φλεγμονή. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε υπερπαραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου από τη μιτοχονδριακή

αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενός προ-φλεγμονώδη καταρράκτη. Βιβλιογραφικά στοιχεία δείχνουν μια ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στους δείκτες φλεγμονής (IL-6, CRP και TNF-α) και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στους διαβητικούς ασθενείς [103]. Υπάρχουν, ωστόσο, κάποιες ενδείξεις ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη, και όχι η υπεργλυκαιμία προκαλούν αύξηση των δεικτών φλεγμονής. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει περισσότερο την άποψη ότι οι φλεγμονώδεις αλλαγές συμβάλλουν στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δεν είναι συνέπεια του. Μετρήσεις σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (προ-διαβήτη) και άτομα με εμφανή διαβήτη τύπου 2, έχουν δείξει παρόμοιου βαθμού συστηματική φλεγμονή [17].

2.3.2 Αύξηση ηλικίας – Γήρανση

Η γήρανση μπορεί να θεωρηθεί ως μια προοδευτική διαδικασία άθροισης ποικίλων μορφολογικών και λειτουργικών μεταβολών σε κύτταρα και ιστούς που οδηγούν στην εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων με τελικό αποτέλεσμα την αποδόμησή τους. Γενικό χαρακτηριστικό της διαδικασίας γήρανσης είναι μια προοδευτική, φύσιο-παθολογική αλλοίωση με το χρόνο. Οι μειωμένες λειτουργίες ενός γερασμένου οργανισμού μπορεί να οδηγήσουν σε αδυναμία του να αντέξει τόσο στο εσωτερικό, όσο και στο εξωτερικό στρες, προκαλώντας ενδεχομένως αποτυχία στην ομοιοστάση των κυττάρων. Οι προσπάθειες ερμηνείας και αντιμετώπισης του φαινομένου της γήρανσης έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη διαφόρων θεωριών και έχουν αυξήσει σημαντικά την κατανόηση της ηλικιακής επίδρασης [104]. Ανάμεσα στις πολλές γνωστές θεωρίες της γήρανσης, η σύγχρονη θεωρία οξειδωτικού στρες προσφέρει το καλύτερο μηχανισμό εξήγησης της διαδικασίας της γήρανσης και άλλων ηλικιακών φαινομένων. Με τον όρο οξειδωτικό στρες αναφερόμαστε στην αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών στον οργανισμό συγχρόνως με την εξασθένιση του φυσιολογικού αντι-οξειδωτικού μηχανισμού του. Η προτεινόμενη υπόθεση οξειδωτικού στρες για τη γήρανση, που βασίζεται στις ελεύθερες ρίζες, περιγράφει μια ανισορροπία οξειδοαναγωγής (το καθαρό αποτέλεσμα της διαφοράς μεταξύ του ποσού οξειδωτικού στρες και της διαδικασίας καταπολέμησης του από τον οργανισμό – αντιοξειδωτική δύναμη), η οποία είναι υπεύθυνη για τις χαρακτηριστικές αλλαγές κατά τη διαδικασία της γήρανσης. Δηλαδή, με το χρόνο επιτυγχάνονται οξειδωτικές αλλοιώσεις στο DNA, στις πρωτεΐνες και σε άλλα κυτταρικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων και των αντιοξειδωτικών αμυντικών συστημάτων, τα οποία οδηγούν σε λειτουργικές ελλείψεις και σε πολλές σχετιζόμενες με την ηλικία εκφυλιστικές νόσους [105, 106].

Η βιβλιογραφία αποδεικνύει ότι η διαδικασία της γήρανσης επάγει μια κατάσταση χρόνιας συστηματικής φλεγμονής, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με όσα παρατηρούνται σε νοσήματα που εμφανίζονται σε γηράσκοντες πληθυσμούς, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και νόσοι που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση [4, 32]. Με την αύξηση της ηλικίας αναπτύσσεται στον οργανισμό ένα φλεγμονώδες πρότυπο, όπως πιστοποιείται από τις αυξημένες τιμές προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, IL-1, TNF-α) και τα μειωμένα επίπεδα αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10) που παρατηρούνται σε ηλικιωμένα άτομα σε σχέση με νεαρά [32, 105, 107, 108, 109]. Όμως, τί είναι αυτό που συμβαίνει κατά τη γήρανση και μεταβάλλει το πρότυπο σε φλεγμονώδες; Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται γι' αυτό είναι οι ακόλουθοι:

- Οι μεταβολές που παρατηρούνται στο ανοσοποιητικό σύστημα με την πάροδο της ηλικίας

- Η αυξανόμενη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου
- Άλλοι παράγοντες, όπως ο ψευδάργυρος, ενδοκρινικές αλλαγές, η βακτηριουρία και η εμμηνόπαυση [4].

Οι μεταβολές που συμβαίνουν στο ανοσοποιητικό σύστημα με την αύξηση της ηλικίας συνοψίζονται στα εξής: Στο μυελό των οστών, τα στρωματικά κύτταρα γίνονται λιγότερο ικανά για σύνθεση κυτταροκινών, απαραίτητων για την παραγωγή και την ωρίμανση των αιμοποιητικών κυττάρων. Ο θύμος ατροφεί, ενώ στους περιφερικούς λεμφικούς ιστούς παρατηρούνται αλλαγές που πιθανόν επηρεάζουν την ωρίμανση των προγονικών B-λεμφοκυττάρων και την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος. Όσον αφορά στα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, έχει δειχθεί μείωση του αριθμού και της λειτουργικότητας σε κάποιους από τους υποδοχείς της οικογένειας των Toll-like, καθώς και στα κύτταρα της μονοκυτταρικής/μακροφαγικής σειράς, ελάττωση της φαγοκυτταρικής και της χημειοτακτικής ικανότητας των ουδετεροφίλων και αύξηση τόσο του αριθμού όσο και της λειτουργικότητας των κυττάρων NK. Αναφορικά με τις αλλαγές στην επίκτητη ανοσία, έχουν παρατηρηθεί τα εξής: Στροφή των B-λεμφοκυττάρων από B2 σε B1, μείωση των αντισωμάτων που είναι ειδικά για κάποιο αντιγόνο, με παράλληλη αύξηση των αυτοαντισωμάτων (κυρίως αυτών που δεν είναι ειδικά έναντι κάποιου αντιγόνου), ελάττωση των πρόδρομων T-λεμφοκυττάρων και συσσώρευση T-κυττάρων μνήμης με χαμηλή όμως λειτουργικότητα. Στις αλλαγές που παρατηρούνται στους T-κυτταρικούς πληθυσμούς, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει το ένζυμο τελομεράση (ένζυμο-κλειδί για την πολλαπλασιαστική ικανότητα του κυττάρου).

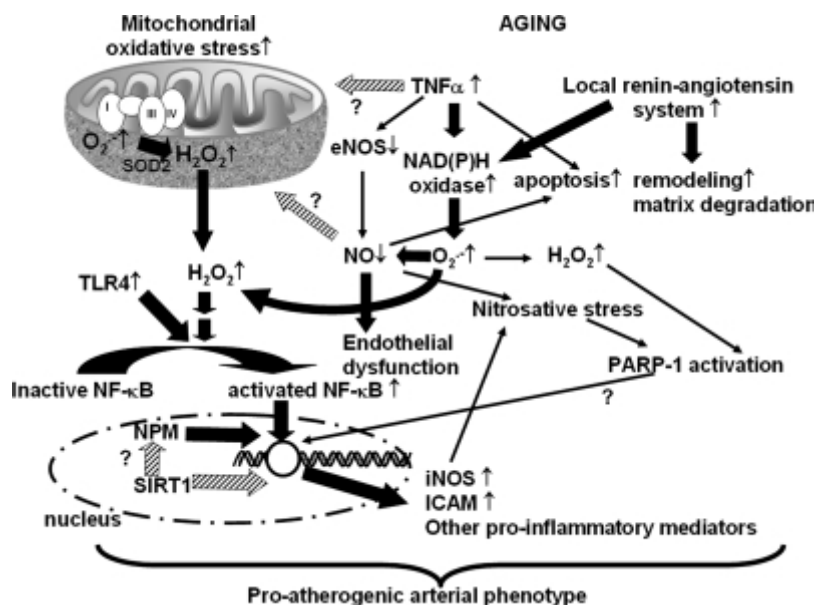
Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στην αλλαγή του προτύπου σε φλεγμονώδες κατά τη γήρανση είναι η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών, η οποία οδηγεί σε αύξηση της λειτουργικότητας του NF-κΒ (βασικού μεταγραφικού παράγοντα για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών). Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται κυρίως μέσω της:

- Οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια
- NADPH οξειδάσης από τα πολυμορφοπύρηνα κατά τη διάρκεια της φλεγμονής.

Οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες μετατρέποντάς τα σε ελεύθερες ρίζες και έτσι αρχίζει μια αλυσίδα, η οποία παράγει συνεχώς ελεύθερες ρίζες μέχρι να ανακοπεί. Οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν και με το γενετικό υλικό και ειδικότερα με τη θυμίνη. Το κύτταρο διαθέτει μηχανισμούς αντιμετώπισης των ελευθέρων ριζών. Ωστόσο, οι μηχανισμοί αυτοί φαίνεται να εξασθενούν με την πάροδο της ηλικίας [32].

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ενεργοποιούν την κινάση του IκΒ, την IKK. Αυτή, με τη σειρά της, φωσφορυλιώνει τον IκΒ, ο οποίος αποικοδομείται, γεγονός που έχει ως συνέπεια τη μετανάστευση του NF-κΒ στον πυρήνα. Ο NF-κΒ αποτελεί έναν από τους βασικούς μεταγραφικούς παράγοντες για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Ένας πιθανός κρίκος που συνδέει τη γήρανση με την παραγωγή ελευθέρων ριζών είναι η ανθρώπινη πολυνουκλεοτιδική φωσφορυλάση (hPNPase). Η φωσφορυλάση αυτή αυξάνει κατά τη γήρανση. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών. Η συμμετοχή της αυτή ενδεχομένως σχετίζεται με τη θέση που έχει στο κύτταρο. Συγκεκριμένα, η hPNPase βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και έτσι ίσως συμμετέχει στην εκτροπή των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και η οποία οδηγεί στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) [110, 111, 112].

Η μείωση του ψευδαργύρου, επίσης, που παρατηρείται στους ηλικιωμένους συνδέεται με διάφορους τρόπους με τις φλεγμονώδεις διαδικασίες που αναπτύσσονται κατά τη γήρανση. Ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος για τη λειτουργία του θύμου αδένος και βασικός παράγοντας που καθιστά ανενεργό τον NF-κΒ, αφού καταστέλλει την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών που συγκρατούν αυτόν το μεταγραφικό παράγοντα στο κυτταρόπλασμα [113]. Με την αύξηση της ηλικίας, πιθανή δυσλειτουργική παραγωγή ορμονών που υπάγονται σε ρύθμιση από την υπόφυση μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα στην έκκριση κορτιζόλης, ορμόνη ιδιαίτερα σημαντική ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας [4, 114]. Μεγάλος όγκος δεδομένων αποδεικνύουν ότι η μείωση λειτουργίας των οωθηκών που παρατηρείται κατά την εμμηνόπαυση, σχετίζεται με αυτόματα αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών [4, 115, 116].



Εικόνα 2.5: Προτεινόμενο σύστημα για τα μονοπάτια που συμβάλλουν στη δημιουργία οξειδωτικού στρες και την ενεργοποίηση του NF-κB σε ηλικιωμένα ενδοθηλιακά κύτταρα [117].

2.3.3 Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα που σχετίζεται με συστηματική φλεγμονή. Πλήθος δεδομένων αποδεικνύουν την επίδραση του καπνίσματος στους δείκτες συστηματικής φλεγμονής. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει οξειδωτικά αντιδραστικά, τα οποία μπορούν να περάσουν στη κυκλοφορία του αίματος και να προκαλέσουν μακρομοριακές βλάβες στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το κάπνισμα ενεργοποιεί τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια, ώστε να απελευθερώνουν δραστικά είδη οξυγόνου και αζώτου (ROS/RNS) και να εκκρίνουν προφλεγμονώδης κυτταροκίνες. [118, 119, 120].

Πιο συγκεκριμένα, τα βιβλιογραφικά στοιχεία αποδεικνύουν την επίδραση του καπνίσματος στον αριθμό λευκοκυττάρων και στις συγκεντρώσεις ICAM-1 στο πλάσμα. Οι χρόνιοι καπνιστές έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις ICAM-1 σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Η επίδραση αυτή παρουσιάζεται ακόμα και σε μέτριο κάπνισμα τσιγάρων. Φαίνεται ότι τα επίπεδα ICAM-1 στο πλάσμα είναι δόσοεξαρτώμενα της καθημερινής κατανάλωσης τσιγάρων. Η διακοπή, ωστόσο, του καπνίσματος είναι αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων τους. Η συγκέντρωση ICAM-1 στο πλάσμα μειώνεται αισθητά εντός 4 εβδομάδων από τη διακοπή του καπνίσματος [121].

2.3.4 Μεταγευματική κατάσταση (μεταγευματική υπερλιπιδαιμία και υπεργλυκαιμία)

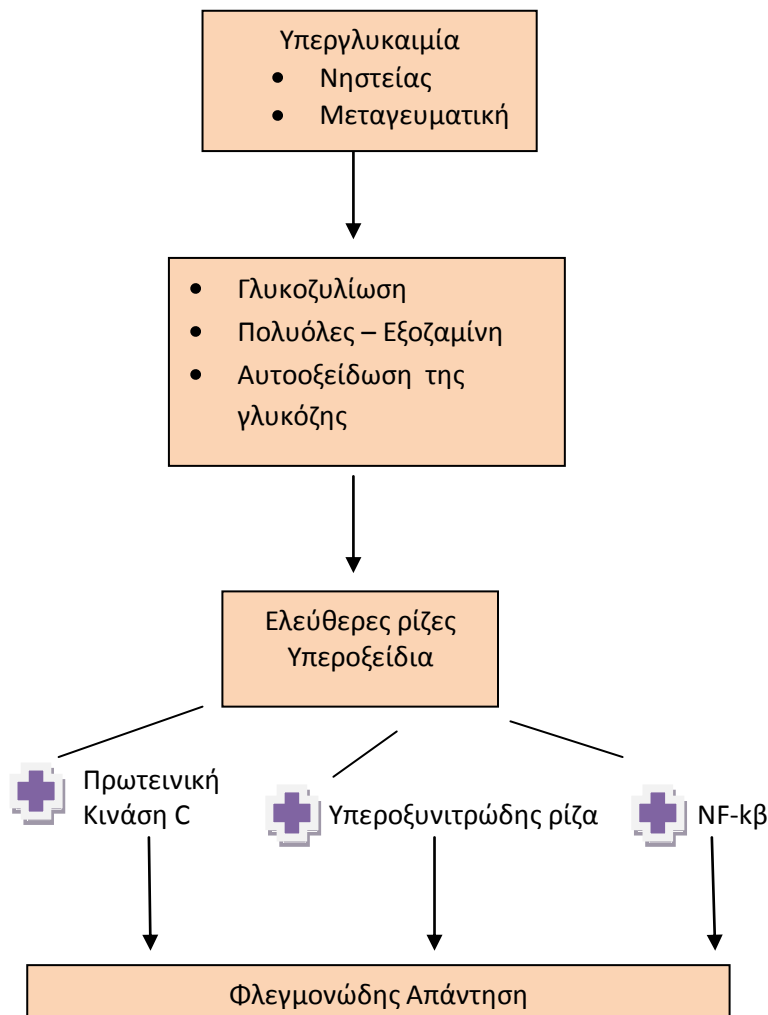
Μεταγευματική κατάσταση ορίζεται η κατάσταση που βρίσκεται ο οργανισμός αμέσως μετά τη κατανάλωση ενός γεύματος κατά τη οποία λαμβάνει χώρα μια ποικιλία αντιδράσεων.

Επιδημιολογικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι κατά τη διάρκεια του μεταγευματικού σταδίου επάγεται μια κατάσταση συστηματικής φλεγμονής στον οργανισμό. Η κατανάλωση ενός γεύματος έχει ως αποτέλεσμα μια παροδική αύξηση των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης στη κυκλοφορία, η οποία εξαρτάται από το περιεχόμενο του γεύματος σε λίπος και αντιοξειδωτικά, καθώς επίσης και την ικανότητα του οργανισμού να ρυθμίζει την ομοιόσταση της γλυκόζης [93]. Οι Nappo et al [122], σε σχετική έρευνα, παρατήρησαν αύξηση των επιπέδων TNF-α, IL-6, ICAM-1 και VCAM-1 στο πλάσμα μετά τη κατανάλωση υψηλού σε λίπος γεύματος, τόσο σε υγιείς ενήλικες, όσο και σε διαβητικούς τύπου 2, αν και η αύξηση αυτών των δεικτών ήταν υψηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς. Άλλα στοιχεία μελετών αποδεικνύουν αύξηση των επιπέδων IL-18 και μείωση των επιπέδων αδιπονεκτίνης μετά την κατανάλωση υπερλιπιδαιμικού γεύματος, τόσο σε υγιείς ενήλικες, όσο και σε διαβητικούς ασθενείς. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί οξεία αύξηση των συγκεντρώσεων κάποιων φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-18) και μορίων προσκόλλησης στη κυκλοφορία [93].

Η μεταγευματική κατάσταση χαρακτηρίζεται από μεταβολικές ανωμαλίες, οι οποίες οδηγούν σε παροδικές υπερβολικές ανυψώσεις της γλυκόζης πλάσματος, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων [123]. Η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία και υπεργλυκαιμία προκαλούν ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών στον οργανισμό, ο οποίος δε συνηθίζει σε τέτοιου είδους καταστάσεις, γι' αυτό και διαταράσσονται οι φυσιολογικοί μηχανισμοί ομοιόστασης θρεπτικών συστατικών αλλά και ορμονών. Να σημειωθεί ότι αυτές οι μεταβολές παρατηρούνται μετά τη κατανάλωση υψηλοθερμιδικών γευμάτων πλούσια σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες και κορεσμένα λιπαρά οξέα, κάτι ιδιαίτερα σύνηθες τα τελευταία χρόνια από τους περισσότερους ανθρώπους. Παράλληλα με αυτή τη μεταβολική ανησυχία στον οργανισμό κατά το μεταγευματικό στάδιο παρατηρείται και μια έμμεση διέγερση των διαδικασιών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου μέσω των λευκοκυττάρων, καθώς και διέγερση του συστήματος συμπληρώματος. Γι' αυτό και πολλές έρευνες συνηγορούν στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της πολύπλοκης μεταγευματικής φάσης εκκινούνται και οι διαδικασίες αθηροσκλήρωσης, η οποία αποτελεί μια κατά κόρον φλεγμονώδη κατάσταση [124, 125, 126]. Παρακάτω περιγράφεται ο πιθανός μηχανισμός συσχέτισης της

μεταγευματικής κατάστασης με την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες, φλεγμονής και αγγειακής δυσλειτουργίας.

Κατά τη πρόσληψη υπερθερμιδικών και υπερλιπιδαιμικών γευμάτων αλλά και εύπεπτων φαγητών παρατηρείται μια μη φυσιολογική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης, τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων στη κυκλοφορία, ως αποτέλεσμα της γρήγορης σχετικά πέψης αυτών. Αυτή η συστηματική πρόσληψη ενεργειακών υποστρωμάτων προκαλεί κορεσμό των μεταβολικών ικανοτήτων των μιτοχονδρίων, των μυών καθώς και του λιπώδη ιστού, οι οποίοι από ένα σημείο και έπειτα είναι ανίκανοι να μεταβολίσουν τα θρεπτικά συστατικά της τροφής. Άμεσο αποτέλεσμα αυτού είναι η υπερπλήρωση του κύκλου του Krebs από τη γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα, υποκινώντας έτσι την υπερβολική παραγωγή νικοτινάμινο αδένινο νουκλεοτιδίου (NAD^+), το οποίο όμως δε μπορεί να υποστεί κανονικά οξειδωτική φωσφορυλίωση, λόγω της μειωμένης ικανότητας του οργανισμού, ο οποίος αντιμετωπίζει ένα τεράστιο ενεργειακό φορτίο. Έτσι τα παραγόμενα NAD^+ αυξάνουν τη μιτοχονδριακή κλίση πρωτονίων, η οποία οδηγεί στη συνεχή μεταφορά μονήρων ηλεκτρονίων στα μόρια του οξυγόνου προκαλώντας με αυτό τον τρόπο την παραγωγή υπερβολικών ποσοτήτων ελεύθερων ριζών στο σώμα [127]. Το επακόλουθο οξειδωτικό στρες που δημιουργείται ωθεί ένα καταρράκτη βιοχημικών αντιδράσεων στη κυκλοφορία, που οδηγούν στη φλεγμονή, στην αγγειακή δυσλειτουργία, στην υπερπηκτικότητα και υπερδραστικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [128].



Εικόνα 2.6: Μηχανισμοί μέσω των οποίων η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αύξηση της συστηματικής φλεγμονής [123].

2.3.5 Άλλοι παράγοντες

Όπως τονίστηκε παραπάνω, η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηλικία, η μεταγευματική υπερλιπιδαιμία και υπεργλυκαιμία, και το κάπνισμα αποτελούν βασικούς παράγοντες που επάγουν χρόνια συστηματική φλεγμονή, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και ενεργοποίηση αντιδρώντων οξειδίας φάσης και άλλων μεσολαβητών, καθώς και ενεργοποίηση ενός δικτύου οδών μετάδοσης μηνύματος της φλεγμονής. Σε αυτούς τους παράγοντες, έρχονται να προστεθούν και άλλοι παράγοντες που όπως αποδεικνύει η βιβλιογραφία σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή, όπως είναι η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, το ψυχολογικό στρες, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα και το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο, που συνδέεται με ανθυγιεινές συνήθειες, όπως η ανθυγιεινή διαίτα και η δυσκολία πρόσβασης στο υγειονομικό σύστημα [14, 87, 129]. Στην επόμενη ενότητα αυτού του κεφαλαίου περιγράφεται η δυσλιπιδαιμία και πως αυτή μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική φλεγμονή.

2.4 Δυσλιπιδαιμία (υπερχοληστερολαιμία) και συστηματική φλεγμονή [130]

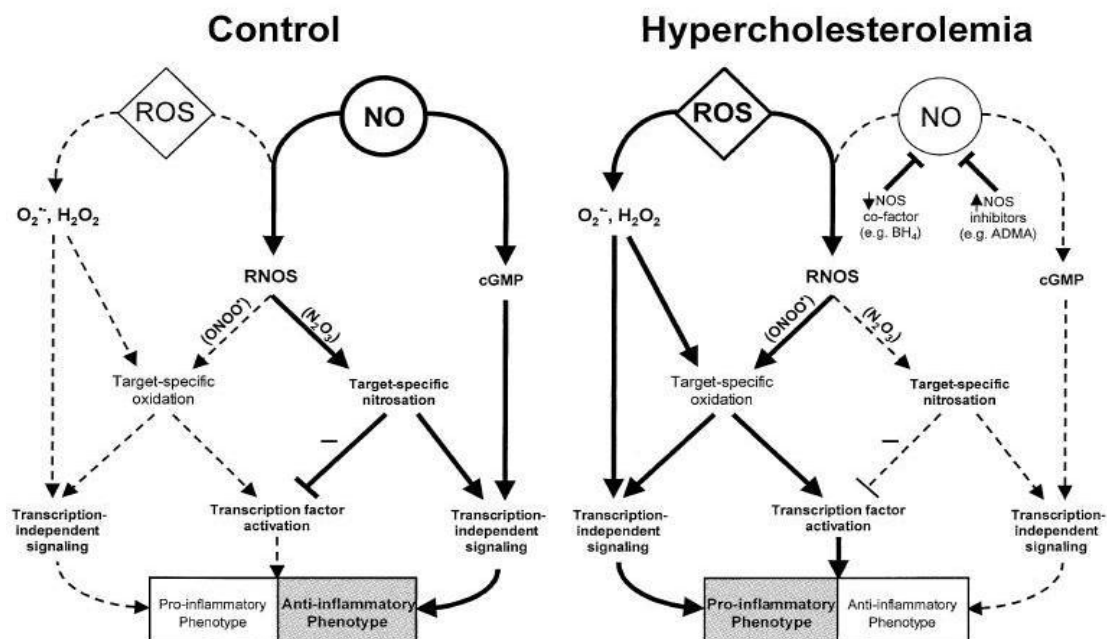
Η υπερχοληστερολαιμία είναι ο κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη. Τόσο οι επιδημιολογικές, όσο και οι κλινικές μελέτες αναφέρουν την ύπαρξη στενής σχέσης μεταξύ της ολικής χοληστερόλης και της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [131]. Ως εκ τούτου, ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί για το καθορισμό των αλλαγών στη μορφολογία και στη λειτουργία των μεγάλων αρτηριών που προκύπτουν από τις χρόνιες αυξήσεις της αρτηριακής συγκέντρωσης χοληστερόλης [132]. Οι μελέτες αυτές έχουν ανακαλύψει ότι η υπερχοληστερολαιμία τροποποιεί τη δομή και τη λειτουργία του αρτηριακού τοιχώματος, προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση. Επιδημιολογικά στοιχεία αποκαλύπτουν ότι η υπερχοληστερολαιμία και γενικά οι δυσλιπιδαιμίες σχετίζονται με μια κατάσταση συστηματικής φλεγμονής. Τα επίπεδα στο ορό κάποιων προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF-α) παρουσιάζονται αυξημένα σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς [23, 133]. Μάλιστα, στη Μελέτη Αθηρωσκλήρωσης και Αντίστασης στην ινσουλίνη, τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής (CRP, IL-6, TNF-α) σχετίστηκαν θετικά με την οξειδωμένη μορφή της LDL (oxLDL) και όχι με τη συγκέντρωση LDL μεμονωμένα [23, 134]. Επιπλέον, σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα MCP-1, τα οποία συσχετίζονται ισχυρά με την LDL χοληστερόλη [23,135].

Μια χαρακτηριστική αγγειακή βλάβη στην αθηρωσκλήρωση είναι ο σχηματισμός λιπαρών ραβδώσεων που αποτελούνται από μακροφάγα (γεμάτα με σταγονίδια εστέρων χοληστερόλης) και ποικίλο αριθμό T- λεμφοκυττάρων που προσελήφθησαν στο χώρο της βλάβης ως απάντηση στην έκθεση για μήνες ή χρόνια σε αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης. Αν και είναι γνωστό ότι κατά την ανάπτυξη αθηρωματικών βλαβών οι μεγάλες αρτηρίες παρουσιάζουν ένα φλεγμονώδη φαινότυπο, μόλις πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι η υπερχοληστερολαιμία προκαλεί φαινοτυπικές αλλαγές στη μικροκυκλοφορία, που συνάδουν με οξειδωτικό στρες και φλεγμονώδη απόκριση. Αυτές οι μικροαγγειακές αλλαγές που προκύπτουν από την υπερχοληστερολαιμία μπορούν να αποδειχτούν σε ζωικά μοντέλα μέσα σε λίγες μέρες μετά την έναρξη σίτισης αυτών με διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη, δηλαδή πολύ πριν την εμφάνιση των λιπαρών αλλοιώσεων στις μεγάλες αρτηρίες [136, 137]. Ο φλεγμονώδης φαινότυπος που παρατηρείται στα μικροαγγεία υπερχοληστερολαιμικών ζώων χαρακτηρίζεται από αυξημένα βασικά επίπεδα προσκολλημένων και μεταναστευτικών λευκοκυττάρων, προσκόλληση αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο και ενισχυμένη παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [136, 137, 138]. Η μικροκυκλοφορία υπερχοληστερολαιμικών ζώων, επίσης, παρουσιάζει μια υπερβολική αντίδραση σε πειραματικά

φλεγμονώδη ερεθίσματα, όπως οι μεσολαβητές λιπιδίων (π.χ. παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων) και οι κυτταροκίνες (TNF-α).

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην μικροαγγειακή δυσλειτουργία και στο προφλεγμονώδη φαινότυπο που προκύπτουν από την υπερχοληστερολαιμία δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Παρόλα αυτά, υπάρχουν αυξανόμενες αποδείξεις οι δραστικοί μεσολαβητές του οξυγόνου και του αζώτου παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη μεσολάβηση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης απόκρισης (π.χ. αγγειοδιαστολή, προσκόλληση λευκοκυττάρων) που παρατηρείται σε όλα τα τμήματα της μικροκυκλοφορίας όταν τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα είναι αυξημένα. Τα περισσότερα από τα διαθέσιμα στοιχεία είναι σύμφωνα με την άποψη ότι τόσο οι οξειές όσο και οι χρόνιες αυξήσεις στη συγκέντρωση χοληστερόλης στο αίμα, προκαλούν οξειδωτικό στρες στο μικροαγγειακό ενδοθήλιο, που προκύπτει από την αύξηση των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και μείωση στη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Οι συνέπειες της επακόλουθης ανισορροπίας μεταξύ ROS και NO φαίνεται ότι προκαλούν την ανεπάρκεια – μείωση της ενδοθηλιακής αγγειοδιαστολής στα αρτηρίδια, μειωμένες ενδοθηλιακές λειτουργίες σε τριχοειδή και φλεβίδια και ενίσχυση της μετακίνησης των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων στα φλεβίδια.

Φαίνεται ότι η υπερχοληστερολαιμία μετατρέπει το φυσιολογικό αντιφλεγμονώδη φαινότυπο της μικροκυκλοφορίας σε ένα προφλεγμονώδη φαινότυπο. Υπάρχει ένας μεγάλος όγκος βιβλιογραφικών στοιχείων που εμπλέκουν το NO και O_2 στη γένεση προφλεγμονώδη φαινότυπου στη μικροκυκλοφορία, όταν η συγκέντρωση χοληστερόλης στο αίμα είναι αυξημένη. Το παρακάτω σχήμα περιγράφει μια υπόθεση που ίσως εξηγεί πως η ισορροπία μεταξύ ROS και NO στα μικροαγγεία προωθεί ένα αντιφλεγμονώδη φαινότυπο σε νορμοχοληστερολαιμικά άτομα, ενώ ευνοεί ένα προφλεγμονώδη φαινότυπο κατά την υπερχοληστερολαιμία.



Εικόνα 2.7: Μηχανισμός μέσω του οποίου η υπερχοληστερολαιμία προωθεί προφλεγμονώδη φαινότυπο [130].

Το αριστερό πλαίσιο (κατάσταση ελέγχου) δείχνει ότι υπό κανονικές συνθήκες, όταν δηλαδή η συγκέντρωση χοληστερόλης στο αίμα είναι φυσιολογική, η ισορροπία μεταξύ ROS και NO προωθεί ένα αντιφλεγμονώδη φαινότυπο, διότι τα NO κυριαρχούν, καθώς η παραγωγή NO είναι 1000 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη παραγωγή $O_2^{\bullet-}$ στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτή η ενισχυμένη παραγωγή NO αποδίδει έναν αντιφλεγμονώδη φαινότυπο μέσω συνεχούς αναστολής της ενεργοποίησης και των μηχανισμών μεταγωγής σήματος που οδηγούν σε έκφραση προφλεγμονωδών μεσολαβητών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένοι από τους ίδιους, εξαρτώμενους από το NO, μηχανισμούς που αποδίδουν αντιφλεγμονώδη φαινότυπο στη κυκλοφορία, επίσης δημιουργούν αντιθρομβογενετικό περιβάλλον. Το δεξί πλαίσιο του σχήματος απεικονίζει τον τρόπο με τον οποίο η υπερχοληστερολαιμία, με τη μετατόπιση της ισορροπίας μεταξύ NO και ROS προς το τελευταίο, μπορεί να οδηγήσει στη γένεση ενός προφλεγμονώδη φαινότυπου στη κυκλοφορία. Στη προκειμένη περίπτωση αυξάνεται η ροή του $O_2^{\bullet-}$ σε σχέση με το NO, καθώς οι ROS-εξαρτώμενοι μηχανισμοί κυριαρχούν και οι NO-εξαρτώμενοι μηχανισμοί καθίσταται ανενεργοί. Η μεγάλη μείωση στη βιοδιαθεσιμότητα του NO μπορεί να προκύψει από τη μείωση της βιοσύνθεσης του NO ή την αδρανοποίηση του NO από το $O_2^{\bullet-}$ ή και από τα δύο μαζί. Ανεξάρτητα από τα υποκείμενα αίτια για την μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, η κατάσταση αυτή οδηγεί σε απενεργοποίηση των σχετικών μηχανισμών που τείνουν να αντισταχθούν και να αντιστρέψουν ένα φλεγμονώδες περιβάλλον.

Περαιτέρω να σημειωθεί ότι η ένταση του φλεγμονώδη φαινότυπου που προκύπτει από το έλλειμμα του NO, δεν εξαρτάται μόνο από τη ροή NO και O₂·, αλλά και από τα δραστικά είδη οξυγόνου και αζώτου (RNOS) που σχηματίζονται. Η ενεργοποίηση οδών σηματοδότησης, ανεξάρτητων της μεταγραφής, όπως η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, μπορεί να οδηγήσει σε ραγδαίες αλλαγές στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στη λειτουργία των λευκοκυττάρων, που ευνοεί ένα περιβάλλον προσκόλλησης στη μικροκυκλοφορία. Ειδική οξειδωση κρίσιμων θεικών ομάδων σε μόρια ευαίσθητα στην οξειδοαναγωγή που διαφοροποιούν παράγοντες μεταγραφής, όπως το NF-κB, μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση της βιοσύνθεσης και της έκφρασης μορίων προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων, που στηρίζουν τη φλεγμονώδη κατάσταση. Το καθαρό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των ROS-εξαρτώμενων διαδικασιών και της αδρανοποίησης των NO-εξαρτώμενων διαδικασιών από την υπερχοληστερολαιμία είναι ένας φλεγμονώδης φαινότυπος που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα των αρτηριδίων για ρύθμιση της ροής του αίματος και φλεβίδια που εμφανίζουν υψηλότερη έκφραση ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης, επιτάχυνση της μετακίνησης λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Ενώ ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στο ρόλο του O₂· και του NO ως διαμορφωτές των φλεγμονωδών και μικροαγγειακών αποκρίσεων στην υπερχοληστερολαιμία, ισχυρά στοιχεία, που προέρχονται από μελέτες της αθηρογόνου διαδικασίας, υποδηλώνουν ότι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα, μπορεί να συμβάλλουν στη δημιουργία φλεγμονής στη μικροκυκλοφορία υπερχοληστερολαιμικών ζώων, προτείνοντας έτσι ένα δεύτερο μη οξειδωτικό μηχανισμό πρόκλησης φλεγμονής στην υπερχοληστερολαιμία. Αν και η παρουσία των λεμφοκυττάρων στις λιπαρές ραβδώσεις είναι γνωστή, η συμβολή τους στη συνολική φλεγμονώδη απόκριση παραμένει αμφιλεγόμενη. Είναι πιθανό αυτά τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος να συμβάλλουν στις αρχικές αλλαγές που συμβαίνουν πολύ πριν την ανάπτυξη βλαβών στις μεγάλες αρτηρίες. Πράγματι, υπάρχουν ενδείξεις ότι και τα δύο, CD4⁺ και CD8⁺ T-κύτταρα, παίζουν ρόλο στη διαμόρφωση αλληλεπιδράσεων μεταξύ ουδετερόφιλων και ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως παρατηρείται μετά από σίτιση ποντικών με δίαιτα υψηλή σε χοληστερόλη για δύο εβδομάδες. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η oxLDL προωθεί την απελευθέρωση ιντερφερόνης-γ από τα T-κύτταρα, η οποία μαζί με την IL-2 μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση E-σελεκτίνης, P-σελεκτίνης, ICAM-1 και VCAM-1. Η ιντερφερόνη-γ μπορεί επίσης να συμβάλλει στην ενεργοποίηση των μονοκυττάρων. Αρχικά δεδομένα μελετών εμπλέκουν την ιντερφερόνη-γ στις μικροαγγειακές απαντήσεις που παρατηρούνται στην υπερχοληστερολαιμία [139], ενώ ο ρόλος της στην αθηροσκλήρωση είναι καλά τεκμηριωμένος [140]. Ωστόσο, απαιτείται πιο εκτενή έρευνα στο πεδίο αυτό, ώστε να

προσδιοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ο ρόλος των λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων στις αρχικές φλεγμονώδης και μικροαγγειακές αλλαγές που σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στη κυκλοφορία.

2.5 Παθολογικές συνέπειες της συστηματικής φλεγμονής

Η χρόνια συστηματική φλεγμονή, όπως αυτή χαρακτηρίζεται από τα αυξημένα επίπεδα CRP, IL-6, TNF-α, καθώς και διαφόρων άλλων πρωτεϊνών οξείας φάσης, κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης, έχει φανεί ότι συνδέεται στενά με αυξημένο κίνδυνο για πολλές χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών ασθενειών, σακχαρώδη διαβήτη, αναπηρίας, όπως επίσης με κάποιες μορφές καρκίνου και ασθένειες του νευρικού συστήματος [14]. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα IL-6 και TNF-α έχει βρεθεί σε πολλές μελέτες ότι προβλέπουν το κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ η CRP έχει αναδειχθεί ως ένας ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, πιο ισχυρός και από τα επίπεδα της LDL [18].

2.5.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη / Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η χρόνια συστηματική φλεγμονή αποτελεί σημαντικό παθογόνο παράγοντα για την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [141]. Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονή και ανωμαλίες σε όλους σχεδόν τους δείκτες φλεγμονής. Συγκεκριμένα, οι διαβητικοί χαρακτηρίζονται από αυξημένη παρουσία πρωτεϊνών οξείας φάσης, κυτταροκινών και διαμεσολαβητών που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου. Ωστόσο, φαίνεται ότι αυτή η φλεγμονή προηγείται της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξή του για δύο βασικούς λόγους. Πρώτον, παρόμοια επίπεδα δεικτών φλεγμονής παρατηρούνται και σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT) και σε άτομα με εντοπισμένο διαβήτη τύπου 2. Δεύτερον, αποτελέσματα προοπτικών μελετών αναφέρουν μικρές προφλεγμονώδης αλλαγές, όπως αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων και μέτρια αύξηση φλεγμονωδών μεσολαβητών, αρκετά χρόνια πριν τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όταν λίγα άτομα αναμένεται να έχουν αναπτύξει δυσανοχή στη γλυκόζη ή διαταραγμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας [17].

Πολλές μελέτες έχουν πλέον επιβεβαιώσει ότι η παρουσία φλεγμονής προβλέπει την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι Schmidt et al. έδειξαν ότι η παρουσία φλεγμονωδών μεσολαβητών προβλέπει τη μελλοντική εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 σε ενήλικες (μέρος της μελέτης ARIC, Κίνδυνος Αθηροσκληρώσεως σε Μελέτη Κοινοτήτων). Μια πρόσφατη δημοσίευση από την ίδια μελέτη, συνεχίζει το θέμα αυτό, δείχνοντας ότι οι αυξημένες τιμές σιακλικού οξέος και CRP προβλέπουν το ΣΔ τύπου 2. Υπάρχουν τουλάχιστον άλλες τρεις προοπτικές μελέτες που επιβεβαιώνουν το γεγονός ότι η αύξηση φλεγμονωδών δεικτών προβλέπει το ΣΔ και την αντίσταση στην ινσουλίνη [87].

Η συστηματική φλεγμονή θεωρείται ως βασικός μηχανισμός που οδηγεί σε διαβήτη. Αποτελεί ένα μηχανισμό που επιδεινώνει τη διαδικασία της νόσου και συμβάλλει στην ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών [103]. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, χαμηλή φυσική δραστηριότητα) φαίνεται ότι επηρεάζουν το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, κυρίως μέσω δύο βασικών οδών. Ο ένας είναι μέσω της επίδρασής τους στο μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπαρών οξέων και άλλων μεταβολιτών, ο οποίος ρυθμίζεται από διάφορες ορμόνες με σημαντικότερη την ινσουλίνη. Ο δεύτερος αφορά την επίδρασή τους στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η επακόλουθη ινσουλινοαντίσταση και διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης προηγείται κατά πολλά χρόνια της εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Η θεωρία ότι η φλεγμονή παίζει αιτιολογικό ρόλο στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 βασίζεται στην υπόθεση ότι οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές έχουν επίδραση στη λειτουργία των β-κυττάρων και στην πρόκληση ινσουλινοαντίστασης. Η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι η φλεγμονή είναι υπεύθυνη για την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ινσουλινοαντίσταση και τη λειτουργία των β-κυττάρων. Η άποψη αυτή αποτελεί μέρος της ανοσολογικής προσέγγισης, όσον αφορά τη παθογένεση του διαβήτη, η οποία υποθέτει ότι η παραγωγή προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών είναι αναγκαίο βήμα για την εμφάνιση γλυκοτοξικότητας και λιποτοξικότητας, και χωρίς τη παρουσία φλεγμονής τα υψηλά επίπεδα μεταβολιτών δεν θα είχαν ως αποτέλεσμα τη πρόκληση διαβήτη. Αντίθετα, σύμφωνα με τη μεταβολική προσέγγιση, η διαταραγμένη λειτουργία των ιστών οφείλεται άμεσα στη τοξική επίδραση των αυξημένων επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων, τριγλυκεριδίων και γλυκόζης, πιθανότατα μέσω αύξησης του οξειδωτικού στρες [17].

Όπως αναφέρθηκε, οι φλεγμονώδεις αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση στην ινσουλίνη [141]. Φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως ο TNF-α και η IL-6, μπορούν να επιδράσουν άμεσα στα μονοπάτια μετάδοσης του σήματος της ινσουλίνης. Η πρόσδεση των κυτταροκινών αυτών σε υποδοχείς στα μυϊκά κύτταρα ή τα ηπατοκύτταρα, φαίνεται ότι ενεργοποιεί μια σειρά απαντήσεων στα εσωτερικά του κυττάρου, οι οποίες μειώνουν την ικανότητα του υποδοχέα της

ινσουλίνης να φωσφορυλιώνει τους ενδοκυττάρους στόχους του. Αποτέλεσμα αυτού είναι η μείωση της κυτταρικής απόκρισης στην ινσουλίνη. Οι φλεγμονώδεις αυτοί μεσολαβητές, επιδρούν άμεσα και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, επηρεάζοντας τη ρυθμιστική λειτουργία διαφόρων κυττάρων, όπως τα νευρικά κύτταρα ή τα λιποκύτταρα [22]. Επιπλέον, η φλεγμονώδης κατάσταση μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, η οποία όπως αναφέρθηκε σε συνδυασμό με την ινσουλिनoαντίσταση οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [141]. Το μεταβολικό στρες που προκύπτει από μια δίαιτα υψηλή σε ενέργεια και επομένως αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης ή ελεύθερων λιπαρών οξέων, θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην απώλεια των παγκρεατικών β-κυττάρων, η οποία προκύπτει κυρίως μέσω απόπτωσης. Το ερώτημα, που παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστο, είναι κατά πόσο η απόπτωση είναι άμεσο αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών στα μιτοχόνδρια ή οφείλεται σε φλεγμονώδης μεσολαβητές.

2.5.2 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ονομάζουμε τη παθολογικά τροποποιημένη ενδοθηλιακή λειτουργία, που είναι αποτέλεσμα επιβαρύνσεων μεταβολικών, περιβαλλοντικών, φυσικών ή φλεγμονώδους ενεργοποίησης του. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ισορροπίας των προερχόμενων από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών, αντιπηκτικών και προπηκτικών μηχανισμών, αυξητικών παραγόντων και αναστολέων της αύξησης κ.λπ. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατέχει καίριο ρόλο στην παθογένεση ποικίλων και διαφορετικών νόσων [142, 143]. Οι κλασσικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, καθώς επίσης και άλλοι, όπως η υπερομοκυστειναιμία, η λιποπρωτεΐνη Lp(a), το ελικοβακτήριο του πυλωρού (*Helicobacter Pylori*) σχετίζονται άμεσα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ο κοινός παρονομαστή όλων των παραπάνω παραγόντων είναι το οξειδωτικό στρες, το οποίο διεγείρει την ενεργοποίηση του NF-κB και οδηγεί στην αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-6, IL-1) και στη προσκόλληση μορίων και χημειοκινών, γεγονότα που εμποδίζουν τη παραγωγή NO και ευνοούν τη σύνθεση και τη δράση της αγγειοτενσίνης II (AII).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συμβάλλουν ενεργά στη διαδικασία της φλεγμονής με την απελευθέρωση κυτταροκινών, τη σύνθεση χημικών μεσολαβητών και την έκφραση μορίων προσκόλλησης που δεσμεύουν τα λευκά αιμοσφαίρια, διευκολύνοντας έτσι τη διέλευσή τους στους γύρω ιστούς. Επιπλέον, το ίδιο το ενδοθήλιο παρουσιάζει ευαισθησία στη δράση των

κυτταροκινών, οι οποίες επηρεάζουν τη συμπεριφορά του και διαδραματίζουν ρόλο στη προώθηση δυσλειτουργιών του, που εμπλέκονται στη παθογένεια διαφόρων ασθενειών [148]. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα VCAM-1 και P-σελεκτίνης, μόρια που ευνοούν τη δέσμευση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο [144] και τη μετανάστευση και διαφοροποίησή τους στο αγγειακό δίκτυο [145]. Συνέπεια αυτής της επίμονης μετανάστευσης και κυτταρικής διαφοροποίησης στα υποενδοθηλιακά αγγειακά στρώματα είναι η αύξηση του πάχους του αρτηριακού τοιχώματος, ο οποίος θεωρείται ένας άκρως ευαίσθητος δείκτης εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης [146].

2.5.3 Πήξη του αίματος – Δημιουργία θρόμβων [147]

Οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί, όπως έχει αποδειχθεί προωθούν τη διαδικασία της πήξης, με την ενίσχυση της αρχικής φάσης έναρξης, δημιουργώντας ένα προπηκτικό περιβάλλον στο οποίο αναστέλλουν τους φυσικούς αντιπηκτικούς μηχανισμούς. Επιπλέον, οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές, μπορούν να αυξήσουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την δραστικότητα. Τα φυσικά αντιπηκτικά συστήματα είναι απαραίτητα για τη πρόληψη της θρόμβωσης. Τα μεγάλα φυσικά αντιπηκτικά συστήματα περιλαμβάνουν την αντιπηκτική οδό της πρωτεΐνης C, τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα και την οδό της αντιθρομβωτικής ηπαρίνης.

Η οδός της αντιθρομβωτικής ηπαρίνης μπορεί να επηρεάζεται σε ορισμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τα επίπεδα των αγγειακών μορίων που μοιάζουν με την ηπαρίνη μειώνονται από προϊόντα που απελευθερώνονται κατά την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων, καθώς επίσης και από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Η οδός της πρωτεΐνης C, φαίνεται επίσης να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στη ρύθμιση υπό φλεγμονώδεις καταστάσεις. Τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών περιορίζουν την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C και προωθούν τη θρόμβωση.

Η ινοδύλωση αποτελεί μια διαδικασία που απαιτείται για την εκκαθάριση των σχηματιζόμενων θρόμβων. Η διαδικασία αυτή εκκινείται από τους ενεργοποιητές πλασμινογόνου. Οι ενεργοποιητές αυτοί όμως αναστέλλονται από τον PAI-1. Τα επίπεδα του PAI-1 ουσιαστικά αυξάνονται ως απάντηση στη φλεγμονή. Τα αυξημένα επίπεδα PAI-1 οδηγούν σε σοβαρή διαταραχή της ικανότητας για εξουδετέρωση του σχηματιζόμενου θρόμβου, αναστέλλοντας την ινοδύλωση και αυξάνοντας το κίνδυνο για αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση.

Οι μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η IL-6, αυξάνουν τη παραγωγή αιμοπεταλίων και τα νέα αιμοπετάλια που σχηματίζονται είναι πιο επιρρεπή στη δημιουργία θρόμβων στο αίμα.

Για παράδειγμα, παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στους αγωνιστές αιμοπεταλίων, όπως η θρομβίνη, που τα ενεργοποιούν.

2.5.4 Αλλαγές στο μεταβολισμό λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών [148]

Αποτελέσματα μελετών αποδεικνύουν ότι η απόκριση οξείας φάσης συνοδεύεται από μεταβολές στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Πιο συγκεκριμένα, οι μεταβολές αυτές περιλαμβάνουν αύξηση των τριγλυκεριδίων στον ορό και μείωση των επιπέδων λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL). Επιπλέον, παρατηρούνται αλλαγές στις λιποπρωτεΐνες, που αφορούν τόσο τις συγκεντρώσεις τους, όσο και τη σύνθεσή τους, όπως αύξηση της περιεκτικότητάς τους σε τριγλυκερίδια και μείωση της εστεροποιημένης χοληστερόλης.

Η φλεγμονώδεις διεργασίες αυξάνουν ραγδαία τις συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων στον ορό και αυτό διότι η φλεγμονή ενισχύει την ηπατική παραγωγή λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας και μειώνει την απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων. Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν σε αυτές τις αλλαγές είναι πολλοί, μεταξύ των οποίων η μείωση των επιπέδων λιποπρωτεϊνικής και ηπατικής λιπάσης και της δραστηριότητας της ακυλοτρανσφεράσης λεκιθίνης – χοληστερόλης (LCAT), ενζυμο υπεύθυνο για την εστεροποίηση της ελεύθερης χοληστερόλης. Επιπλέον, η φλεγμονή συμμετέχει και στην οξείδωση των λιποπρωτεϊνών.

2.5.5 Κακοήθειες

Η επίπτωση των κακοηθειών αυξάνει σημαντικά με την ηλικία. Τα περισσότερα από αυτά έχουν διαγνωστεί σε άτομα άνω των 65 ετών. Σε αυτή την ηλικιακή κατηγορία, το 70 % περίπου όλων των θανάτων προκαλούνται από καρκίνο. Αυτά τα επιδημιολογικά στοιχεία δεν αποδεικνύουν τη γήρανση ως αιτία εμφάνισης καρκίνου, αλλά αποδεικνύουν ότι μια μακροχρόνια έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες, όπως η χρόνια συστηματική φλεγμονή, συμβάλλει στην εκδήλωση καρκίνου. Κλασικά παραδείγματα αποτελούν οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, όπως η νόσος Crohn, οι οποίες θεωρούνται ως κλινικές καταστάσεις που προδιαθέτουν για καρκίνο του παχέος εντέρου και του τελικού τμήματος του ειλεού [149].

Ανάλυση όγκων αποδεικνύει ότι οι όγκοι αποτελούνται από φλεγμονώδη κύτταρα και κυτταροκίνες. Κατά πόσο όμως η διήθησή τους αυτή στον όγκο υποστηρίζει ή καταστέλλει την εξέλιξη του αμφισβητείται έντονα. Προτείνεται ότι η φλεγμονή συμμετέχει στη πλειοψηφία των στερεών κακοηθειών. Αυτό αποδεικνύεται, για παράδειγμα, από το γεγονός ότι τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα παρουσιάζονται σημαντικά αυξημένα σε όλες τις περιπτώσεις καρκίνου του

παχέος εντέρου και ότι άτομα με αυξημένα επίπεδα CRP έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του εντέρου [150].

Έχει επίσης βρεθεί ύπαρξη κάποιας σχέσης μεταξύ της ευαισθησίας ανάπτυξης όγκου και της εξέλιξής του και των πολυμορφισμών των γονιδίων που συμμετέχουν στη ρύθμιση της φλεγμονής, ιδίως εκείνων που κωδικοποιούν IL-6 και IL-10 [151]. Κατά τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις τα λευκοκύτταρα παράγουν ελεύθερες ρίζες που προέρχονται από το οξυγόνο και το άζωτο. Οι ρίζες αυτές ασκούν καταστροφικές επιδράσεις στο DNA και στις πρωτεΐνες, διευκολύνοντας με αυτό τον τρόπο τη καρκινογένεση [152].

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Ένα νέο επιστημονικό πεδίο έρευνας έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ διατροφής και φλεγμονώδους διεργασίας και κατά πόσο αυτή μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής. Μεγάλος αριθμός επιστημόνων έχει ασχοληθεί με την επίδραση της διατροφής στη φλεγμονή, τόσο σε επίπεδο μεμονωμένων μακροθρεπτικών (λίπος, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, διαιτητικές ίνες) και μικροθρεπτικών συστατικών (βιταμίνες, αντιοξειδωτικά συστατικά), αλλά και σε επίπεδο διατροφικών προτύπων (Μεσογειακή διατροφή). Πολλές μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες διερεύνησαν τη σχέση διατροφής και φλεγμονής (NHANES, NHS), καθώς επίσης και πληθώρα κλινικών μελετών έχει διεξαχθεί για την επιβεβαίωση αυτής της σχέσης.

Η μείωση ή και η εξάλειψη του φαινομένου της συστηματικής φλεγμονής μέσω της αλλαγής των διατροφικών συνηθειών φαίνεται ιδιαίτερα ελκυστική αφού πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση της οφείλονται στο τρόπο διατροφής, τόσο σε επίπεδο ενεργειακής πρόσληψης όσο και σε επίπεδο σύστασης. Δεδομένης μάλιστα της γραμμικής συσχέτισης μεταξύ των δεικτών συστηματικής φλεγμονής με τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων παθήσεων (π.χ. μεταξύ CRP και καρδιαγγειακού κινδύνου) είναι εμφανές ότι ακόμα και μικρές μειώσεις στους βιοχημικούς δείκτες συστηματικής φλεγμονής μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικά κλινικά αποτελέσματα [14]. Ενώ στις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις η διατροφή φαίνεται ότι μπορεί να λειτουργήσει μόνο επικουρικά της φαρμακευτικής αγωγής, στη συστηματική φλεγμονή, λόγω και της μικρότερης έντασης του φαινομένου, θα μπορούσε να λειτουργήσει ως ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για τη μείωση της. Τέλος, πάρα πολλές *in vitro* μελέτες έχουν αναδείξει την ικανότητα πολλών βιοδραστικών συστατικών των τροφίμων να αναστέλλουν βασικούς μηχανισμούς φλεγμονής γεγονός που υποδεικνύει τη δυνητική ικανότητα αυτών να αποτελέσουν μία μόνιμη, φυσική ασπίδα έναντι της συστηματικής φλεγμονής.

3.1 Ενεργειακή πρόσληψη και συστηματική φλεγμονή

Ο περιορισμός της θερμιδικής πρόσληψης αποτελεί μέχρι σήμερα το μόνο γνωστό ισχυρό μέσο αύξησης της διάρκειας ζωής και καθυστέρησης εμφάνισης των φυσιολογικών αλλαγών και ασθενειών που σχετίζονται με τη γήρανση, τόσο στα πειραματόζωα, όσο και στους ανθρώπους [105, 153]. Το γεγονός αυτό οφείλεται, όπως αποδεικνύουν ερευνητικά στοιχεία, στην ικανότητα του θερμιδικού περιορισμού να ρυθμίζει το σχετιζόμενο με την ηλικία οξειδωτικό στρες, που όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο αποτελεί το πιο σημαντικό παράγοντα γήρανσης. Φαίνεται ότι οδηγεί σε καταστολή των οξειδωτικών μηχανισμών καταστροφής των κυττάρων, και ενίσχυση των αντιοξειδωτικών αμυντικών συστημάτων του οργανισμού, προσφέροντας μια ισορροπία οξειδοαναγωγής κατά τη διάρκεια της γήρανσης [105, 154, 155]. Ωστόσο, η μειωμένη θερμιδική πρόσληψη λειτουργεί ευεργετικά και μέσω μείωσης της συστηματικής φλεγμονής, η οποία αυξάνεται με τη πάροδο της ηλικίας. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την αντιφλεγμονώδη δράση του θερμιδικού περιορισμού. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι η υιοθέτηση μιας δίαιτας χαμηλού ενεργειακού περιεχομένου, ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση στη συγκέντρωση πολλών δεικτών συστηματικής φλεγμονής, όπως της CRP, IL-6, TNF- α , υποδοχέα TNF- α (TNF- α R) και ICAM-1 [14].

Η μείωση αυτών των δεικτών φαίνεται να μην οφείλεται στη μείωση πρόσληψης κάποιου συγκεκριμένου μακροθρεπτικού συστατικού, καθώς υποθερμιδικές δίαιτες, χαμηλές είτε σε υδατάνθρακες, είτε σε λιπαρά, φαίνεται να έχουν την ίδια σχεδόν επίδραση στη μείωση των επιπέδων των δεικτών φλεγμονής. Η αντιφλεγμονώδης δράση μιας δίαιτας χαμηλής σε θερμίδες φαίνεται να οφείλεται κυρίως στην αντιοξειδωτική της δράση [156]. Το οξειδωτικό στρες επάγει τη σύνθεση πολλών προφλεγμονωδών κυτταροκινών, μέσω ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF- κ B. Έχει βρεθεί ότι οι δίαιτες χαμηλού ενεργειακού περιεχομένου μειώνουν την έκφραση των γονιδίων των IL-1 β , IL-6, TNF- α και iNOS, ενώ παράλληλα αναστέλλουν την ενεργοποίηση του NF- κ B. Στην αναστολή της ενεργοποίησης του NF- κ B φαίνεται ότι συνεισφέρει και η μειωμένη δραστηριότητα των MAP κινασών (ERK, JNK, p38), η οποία επάγεται από δίαιτες αυτής της μορφής [105, 157]. Οι MAPKs είναι μια οικογένεια κινασών που ρυθμίζουν σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η κυτταρική αύξηση, ο πολλαπλασιασμός, ο κυτταρικός θάνατος και η διαφοροποίηση μέσω ρύθμισης της γονιδιακής μεταγραφής ως απάντηση σε μεταβολές του κυτταρικού περιβάλλοντος. Επιπλέον, η μείωση του λιπώδους ιστού και κυρίως του κοιλιακού λίπους, που παρατηρείται κατά την εφαρμογή υποθερμιδικών διαιτών, προσφέρει έναν επιπλέον μηχανισμό μείωσης της συστηματικής

φλεγμονής. Το μειωμένο σωματικό λίπος και κυρίως το σπλαχνικό, οδηγεί σε μειωμένη έκκριση από αυτό προφλεγμονωδών κυτταροκινών και αυξημένη απελευθέρωση της αντιφλεγμονώδους ορμόνης αδιπονεκτίνης.

3.2 Υδατάνθρακες και συστηματική φλεγμονή

3.2.1 Διαιτητικές ίνες

Υπάρχει μια πληθώρα βιβλιογραφικών δεδομένων που υποστηρίζουν ότι η διαιτητικές ίνες ασκούν προστατευτική δράση στη συστηματική φλεγμονή. Σχετική μελέτη, χρησιμοποιώντας δεδομένα της NHANES 1999 το 2000, υποστηρίζει ότι η πρόσληψη διαιτητικών ινών σχετίζεται αρνητικά με τη συγκέντρωση CRP στον ορό [158] Σε παρόμοια αποτελέσματα οδηγούνται και οι King et al.. Στην έρευνα αυτή χρησιμοποιώντας δεδομένα της NHANES, παρατήρησαν ότι τα άτομα που βρίσκονταν στα δύο χαμηλότερα τεταρτημόρια κατανάλωσης διαιτητικών ινών είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων τιμών CRP σε σχέση με τα άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο, ανεξάρτητα αν παρουσίαζαν παράλληλα διαβήτη, υπέρταση ή παχυσαρκία. Η ελάχιστη κατανάλωση διαιτητικών ινών στο υψηλότερο τεταρτημόριο ήταν 20 γρ./ημέρα [159]. Η αρνητική αυτή συσχέτιση κατανάλωσης διαιτητικών ινών και δεικτών φλεγμονής παρατηρείται και σε διαβητικούς [160].

Οι παραπάνω παρατηρήσεις προτείνουν ένα πιθανό προστατευτικό ρόλο των διαιτητικών ινών ενάντια στη φλεγμονή. Το γεγονός ότι οι διαιτητικές ίνες βοηθούν στην μείωση του σωματικού βάρους και η μείωση του σωματικού βάρους με τη σειρά της σχετίζεται με μείωση των δεικτών φλεγμονής ενδέχεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο. Οι διαιτητικές ίνες επιπλέον μειώνουν την οξείδωση των λιπιδίων με αποτέλεσμα να μειώνουν τη συστηματική φλεγμονή, καθώς επίσης έχουν και υπογλυκαιμική δράση που πιθανώς σχετίζεται με την αντιφλεγμονώδη δράση τους. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ακόμα το γεγονός ότι κάποιες διαιτητικές ίνες προσκολλώνται σε συγκεκριμένους υποδοχείς κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, κάτι που υποδηλώνει άμεση ανοσορυθμιστική δράση [161].

3.2.2 Γλυκαιμικός δείκτης / Γλυκαιμικό φορτίο

Ο γλυκαιμικός δείκτης αποτελεί μέτρο της ικανότητα ενός τροφίμου, πλούσιο σε υδατάνθρακες, να αυξάνει τη γλυκόζη του πλάσματος μεταγευματικά. Το γλυκαιμικό φορτίο ενός τροφίμου αποτελεί το γινόμενο του γλυκαιμικού του δείκτη με το ποσό υδατανθράκων που

περιέχει. Ο γλυκαιμικός δείκτης ενός τροφίμου επηρεάζεται από το ποσοστό του σε άπεμπτες διαιτητικές ίνες, οι οποίες καθυστερούν και ταυτόχρονα μειώνουν την απορρόφηση της γλυκόζης μεταγευματικά, από το μέγεθος της δομικής μονάδας του τροφίμου, την αναλογία αμυλόζης/αμυλοπηκτικής και την παρουσία λίπους και πρωτεΐνης. Η επεξεργασία των τροφίμων (ραφινάρισμα) και ιδιαίτερα των δημητριακών έχει σαν αποτέλεσμα να απομακρύνεται ένα μεγάλο ποσοστό διαιτητικών ινών και να μειώνεται το μέγεθος της δομικής μονάδας του τροφίμου με αποτέλεσμα να μειώνεται ο γλυκαιμικός δείκτης.

Τόσο επιδημιολογικές μελέτες, όσο και διατροφικές παρεμβάσεις αποδεικνύουν ότι η αυξημένη κατανάλωση τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, όπως η CRP. Δεδομένα από τη μελέτη Insulin Resistance Atherosclerotic Study, δείχνουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CRP, σε μη διαβητικό πληθυσμό, με τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, λαμβάνοντας υπόψη συγγενικούς παράγοντες [162]. Επιπλέον, μελέτη σε 244 υγιείς γυναίκες μέσης ηλικίας, τμήμα της Women's Health Study, αναφέρει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του γλυκαιμικού φορτίου της δίαιτας και των επιπέδων CRP υψηλής ευαισθησίας, ανεξάρτητα από τη παρουσία κλασσικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [163]. Σύγχρονη μελέτη σε 780 διαβητικούς άνδρες από το Health Professionals' Follow-Up Study έδειξε ότι η διατροφή χαμηλή σε γλυκαιμικό φορτίο και υψηλή σε διαιτητικές ίνες είναι πιθανό να αυξάνει τα επίπεδα αδιπνεκτίνης σε διαβητικούς ασθενείς [160].

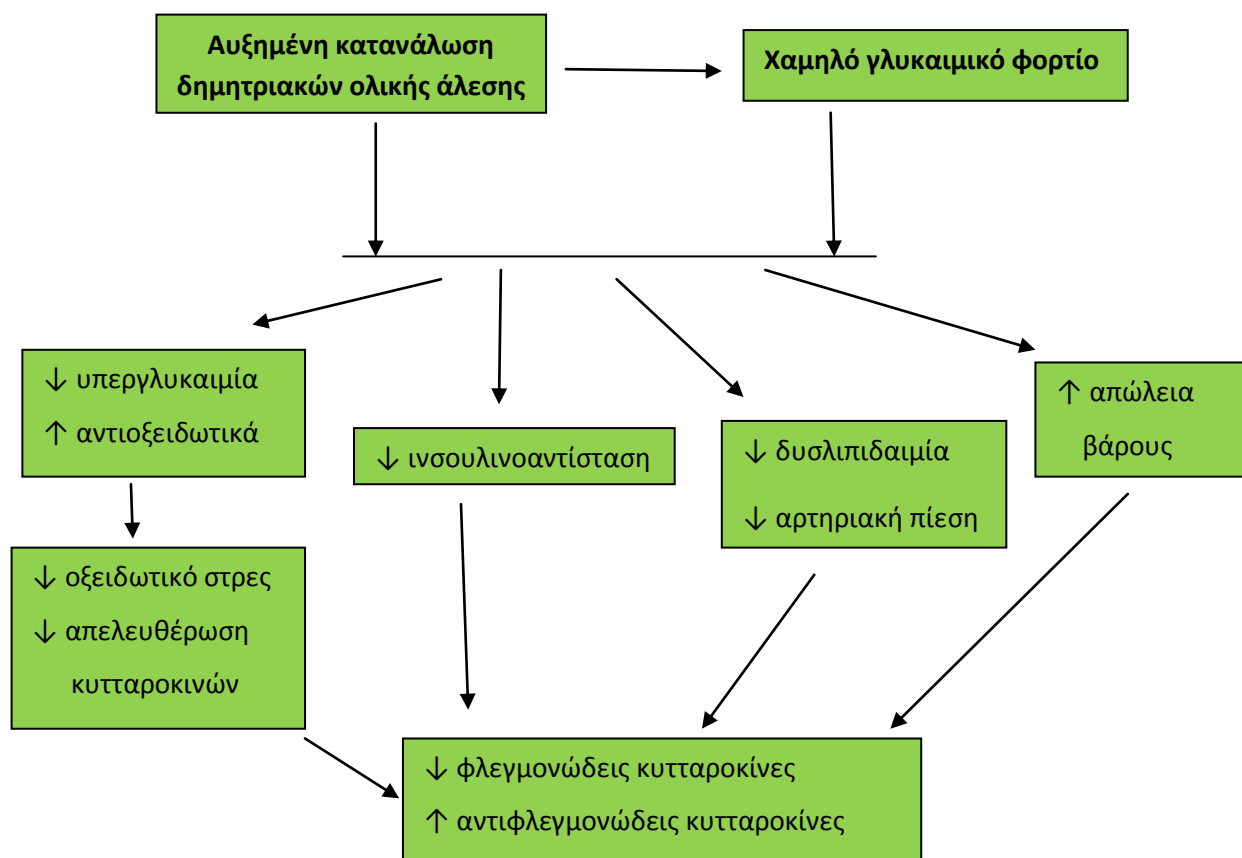
Είναι προφανές ότι η κατανάλωση τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη οδηγεί σε απότομη και μεγάλη αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης και της ινσουλίνης στο αίμα. Η οξεία μεταγευματική υπεργλυκαιμία που προκύπτει, οδηγεί σε αυξημένη είσοδο της γλυκόζης στους ιστούς, καθώς και μεταβολισμό της γλυκόζης σε μεταβολικά μονοπάτια τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες χρησιμοποιούνται ελάχιστα, με συνέπεια αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίων στα μιτοχόνδρια. Το οξειδωτικό στρες που συνοδεύει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία οδηγεί στην ενεργοποίηση του NF-κΒ και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, IL-18, TNF-α). Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία μπορεί να ενεργοποιήσει επίσης δύο άλλους προφλεγμονώδεις μεταγραφικούς παράγοντες, τον AP-1 και Egr-1, οι οποίοι ρυθμίζουν την έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών, του ιστικού παράγοντα (TF) και του PAI-1. Επίσης, δυσχεραίνει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή μέσω μείωσης της διαθεσιμότητας του NO. Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι η απότομη αύξηση γλυκόζης, μετά την κατανάλωση τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών. Η παρατήρηση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου του σύγχρονου τρόπου ζωής που χαρακτηρίζεται από την κατανάλωση πολλών

γευμάτων, υψηλού θερμιδικού περιεχομένου, σε μικρά χρονικά διαστήματα. Ο σημερινός άνθρωπος βρίσκεται σε μεταγευματική κατάσταση και υπεργλυκαιμία στο μεγαλύτερο μέρος της ημέρας γεγονός που οδηγεί σε χρόνια ενεργοποίηση των μηχανισμών φλεγμονής [162, 164].

3.2.3. Δημητριακά ολικής άλεσης

Υπάρχει μια πληθώρα βιβλιογραφικών στοιχείων που υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης σχετίζεται αρνητικά με την εμφάνιση συστηματικής φλεγμονής. Δεδομένα από την μελέτη NHANES III, αποδεικνύουν ότι η πρόσληψη δημητριακών μειώνει τα επίπεδα της CRP, κυρίως σε υγιείς γυναίκες [165]. Στα ίδια αποτελέσματα οδηγήθηκαν και οι Jenser et al., όπου παρατήρησαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης με τα επίπεδα CRP και TNF-R2 [160]. Ωστόσο, υπάρχουν και στοιχεία μελετών που δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης και των δεικτών φλεγμονής [166].

Τα δημητριακά ολικής άλεσης αποτελούνται από τρία μέρη, το φλοιό, το φύτρο και το ενδοσπέρμιο. Στα επεξεργασμένα δημητριακά, όπως το λευκό αλεύρι ή το λευκό ρύζι, ο φλοιός και το φύτρο έχουν απομακρυνθεί μέσω μιας σειράς διεργασιών [160]. Ως αποτέλεσμα παρατηρείται δραστική μείωση της περιεκτικότητας του τροφίμου σε διαιτητικές ίνες, βιταμίνες, μέταλλα, φυτοχημικά και απαραίτητα λιπαρά οξέα [162]. Επιπλέον, τα δημητριακά ολικής άλεσης χαρακτηρίζονται από χαμηλότερες τιμές γλυκαιμικού δείκτη. Μια διατροφή χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, πλούσια σε δημητριακά ολικής άλεσης ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της εμφάνισης υπεργλυκαιμίας, η οποία προκαλεί αυξημένη παραγωγή δραστικών ελεύθερων ριζών και απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών. Επίσης, τα αντιοξειδωτικά που περιέχονται στα δημητριακά ολικής άλεσης συμβάλλουν στη μείωση του οξειδωτικού στρες. Έχει αποδειχθεί ότι δίαιτες χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου, πλούσιες σε δημητριακά ολικής άλεσης, προκαλούν βελτίωση της ινσουλινοθεραπείας και του μεταβολισμού των λιπιδίων, καλύτερο έλεγχο του σωματικού βάρους και μείωση της υπέρτασης. Αυτές οι μεταβολικές αλλαγές οδηγούν σε μείωση των δεικτών φλεγμονής [160].



Εικόνα 3.1: Συνοπτική παρουσίαση των μηχανισμών μέσω των οποίων διατροφή πλούσια σε δημητριακά ολικής άλεσης και χαμηλή σε γλυκαιμικό φορτίο οδηγεί σε μείωση της συστηματικής φλεγμονής [160].

3.3 Σύσταση λίπους και συστηματική φλεγμονή

Η σύσταση του λίπους της διατροφής, ιδιαίτερα η αναλογία των λιπαρών οξέων (ΛΟ) παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των μηχανισμών φλεγμονής και κατά συνέπεια στη ΣΦ. Από όλα τα συστατικά της διατροφής τα λιπαρά οξέα έχουν τραβήξει έντονα το ενδιαφέρον των επιστημόνων και πλέον ο ρόλος τους στη διαχείριση της φλεγμονής είναι καλά τεκμηριωμένος. Μεγάλο μέρος της δράσης των λιπαρών οξέων οφείλεται στην ικανότητα τους να ενσωματώνονται στις μεμβράνες των κυττάρων και από εκεί να λειτουργούν ως υποστρώματα για την παραγωγή προ-φλεγμονωδών ή αντιφλεγμονωδών λιποειδικών μεσολαβητών. Παράλληλα, το είδος των λιπαρών οξέων μπορεί να επηρεάσει τη ρευστότητα της μεμβράνης και κατά συνέπεια τη δραστηριότητα μεμβρανικών πρωτεϊνών που συμμετέχουν στους μηχανισμούς μεταγωγής σήματος στο εσωτερικό του κυττάρου. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι συγκεκριμένα λιπαρά οξέα μπορούν να επηρεάσουν και άμεσα την επαγωγή της

έκφρασης γονιδίων και τη δραστικότητα ενζύμων που συμμετέχουν στους μηχανισμούς φλεγμονής.

3.3.1 Χοληστερόλη

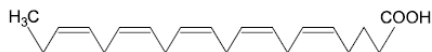
Δε υπάρχουν πολλά διαθέσιμα βιβλιογραφικά στοιχεία σχετικά με την επίδραση την επίδραση της διαιτητικής χοληστερόλης στους μηχανισμούς της φλεγμονής. Από μελέτες παρέμβασης έχει φανεί ότι η αυξημένη πρόσληψη χοληστερόλης σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων CRP σε υγιείς ενήλικες, όχι όμως και σε παχύσαρκους ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση, όπου τα επίπεδα της CRP ήταν ήδη αυξημένα από την αρχή της παρέμβασης. Δίαιτα χαμηλή σε χοληστερόλη και κορεσμένα λιπαρά οξέα (30% ολικό λίπος, 5% κορεσμένα λίπη, χοληστερόλη 200 mg / ημέρα) φάνηκε αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων CRP στο πλάσμα σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς. Βέβαια, η αντιφλεγμονώδης αυτή δράση πιθανώς να οφείλεται και στη μείωση του σωματικού βάρους που όπως έχει αναφερθεί επηρεάζει τους δείκτες συστηματικής φλεγμονής [156].

3.3.2 $\omega 3$ και $\omega 6$ πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Τα $\omega 3$ και $\omega 6$ λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα επειδή δε συντίθενται από τον ανθρώπινο οργανισμό και θα πρέπει να λαμβάνονται με τη διατροφή ή από συμπληρώματα. Τα απαραίτητα $\omega 6$ και $\omega 3$ λιπαρά οξέα είναι το λινελαϊκό οξύ (18 άτομα άνθρακα με 2 δδ) και το α -λινολενικό οξύ (18 άτομα άνθρακα με 3 δδ), αντίστοιχα. Η δομή των κυριότερων $\omega 6$ και $\omega 3$ λιπαρών οξέων παρουσιάζονται στο σχήμα 2.3 [167].



Eicosapentaenoic acid (EPA; 20:5n-3)



Docosahexaenoic acid (DHA; 22:6n-3)



Εικόνα 3.2: Χημική δομή των απλούστερων ω6 και ω3 λιπαρών οξέων, λινελαϊκό και α-λινολενικό οξύ, αντίστοιχα, καθώς και των σημαντικότερων ω3 λιπαρών οξέων με μακριά ανθρακική αλυσίδα [167].

Το α-λινολενικό οξύ είναι παρόν στους σπόρους και τα έλαια, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τους ξηρούς καρπούς και τα μπιζέλια. Το λινελαϊκό οξύ εντοπίζεται στα δημητριακά, στα κρέατα και τους σπόρους των περισσότερων φυτών. Τα λιπαρά ψάρια, όπως ο σολομός, το σκουμπρί, η ρέγγα, η πέστροφα, οι σαρδέλες και ο τόνος και τα έλαια ψαριών είναι πλούσιες πηγές ω3 λιπαρών οξέων, ιδιαιτέρως του εικοσιπεντενοϊκού οξέος, EPA και του εικοσιδωδεκαενοϊκού οξέος, DHA [168]. Στους ανθρώπους, το 2% με 5% του ALA μπορεί να μετατραπεί σε EPA και <1% αυτού μετατρέπεται σε DHA [169]. Συνεπώς, απουσία λιπαρών ψαριών και ιχθυελαίων από τη διατροφή, το ALA είναι μακράν το κυριότερο ω3 λιπαρό οξύ της διατροφής. Ωστόσο, επειδή η μετατροπή του ALA στα μακρύτερης ανθρακικής αλυσίδας παράγωγά του δεν είναι καθόλου αποτελεσματική στους ενήλικες και ιδιαιτέρως στους άνδρες προκύπτει ότι μόνο η απ' ευθείας κατανάλωση των EPA και DHA μπορεί να αυξήσει εύκολα τα επίπεδα αυτών στους ιστούς του ανθρώπου [170].

Η επίδραση των πολυακόρεστων και ιδιαίτερα των ω3 λιπαρών οξέων στη φλεγμονή έχει μελετηθεί περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο θρεπτικό συστατικό. Η αξία αυτής της τάξης λιπαρών οξέων έχει αναδειχθεί τόσο από επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες δείχνουν αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης ψαριών (ω3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, EPA και DHA) με τη φλεγμονώδη κατάσταση [171 – 174], όσο και από κλινικές δοκιμές που επιβεβαιώνουν την αρνητική επίδραση των ω3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου στη CRP και την IL-6 σε δείγμα παχύσαρκων και σε μετεμμηνοπαυστικές γυναίκες [175, 176]. Στον Ελληνικό πληθυσμό η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ έχει δείξει ότι η αυξημένη κατανάλωση ψαριού σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα CRP. Βέβαια, υπάρχουν και αρκετές μελέτες που έχουν δείξει ότι τα ω-3 δεν έχουν επίδραση στα επίπεδα των δεικτών της συστηματικής φλεγμονής και στη δραστηριότητα των κυττάρων. Η διαφορά αυτή φαίνεται ότι εν μέρει οφείλεται στις διαφορετικές συγκεντρώσεις και σχετικές αναλογίες ω-3, στη διαφορετική πηγή ω-3 λιπαρών οξέων και στους διαφορετικούς πληθυσμούς που χρησιμοποιούσε η κάθε μελέτη [177]. Αυξημένο είναι επίσης και το ενδιαφέρον για την επίδραση του απαραίτητου ω3 λιπαρού οξέος (α-λινολενικό οξύ) στα

φλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη μόρια. Μελέτες παρέμβασης σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς έδειξαν ότι η χρήση λινελαίου (πηγή α-λινολενικού οξέος) μειώνει τη CRP και την IL-6 [178, 179, 180], ενώ αντίθετα δε παρατηρήθηκε αλλαγή όταν παρόμοια παρέμβαση πραγματοποιήθηκε σε δείγμα υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων [181]. Επιπλέον, στο παραπάνω δείγμα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της αδιπονεκτίνης κατά τη παρέμβαση με το λινέλαιο.

Έχει φανεί ότι τα ω3 λιπαρά οξέα περιορίζουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της IL-6, της IL-1β και του TNF-α. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι η χορήγηση 1,8 g EPA ημερησίως σε παχύσαρκα άτομα αυξάνει το επίπεδο της αντιπονεκτίνης η οποία, με τη σειρά της, μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή και να βελτιώσει την ινσουλινοευαισθησία [182]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η επαρκής κατανάλωση ιχθυελαίου μέσω της διατροφής οδηγεί σε μείωση της χημειοταξίας των λευκοκυττάρων, μείωση της παραγωγής ROS και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς και μείωση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης (πίνακας 2.1) [183]. Τα EPA, DHA μπορούν να αναστείλουν την επαγόμενη από κυτταροκίνες και LPS έκφραση μορίων προσκόλλησης (E-σελεκτίνη, ICAM-1, VCAM-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την ακόλουθη προσκόλληση των μονοκυττάρων σε αυτά [184, 156]. Επίσης, τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να αναστείλουν την παραγωγή κυτταροκινών (IL-1β, TNF-α, IL-6) από λευκοκύτταρα καθώς και τη δραστικότητα των NK κυττάρων [184].

Πολλές από τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων οφείλονται και στην ικανότητα τους να ρυθμίζουν την έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων όπως αυτών που εκφράζουν το TNF-α, IL-1α, VCAM-1, iNOS και μεταλλοπρωτεϊνάσες. Η επαγωγή της έκφρασης των γονιδίων αυτών φαίνεται ότι γίνεται και μέσω άμεσης επίδρασης των ω-3 λιπαρών οξέων στους μηχανισμούς μεταγωγής σήματος που οδηγούν σε ενεργοποίηση του NF-κΒ. Βέβαια, τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από *in vitro* πειράματα και μένει να διευκρινιστεί η σημασία τους σε μελέτες με ανθρώπους. Διατροφικές παρεμβάσεις με ιχθυέλαια σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η αυξημένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει και σε ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων PPARα και PPARγ στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό. Η ενεργοποίηση αυτών των μεταγραφικών παραγόντων αναστέλλει την ενεργοποίηση γονιδίων της φλεγμονής. Αυτή η δράση των PPARs οφείλεται είτε σε ενεργοποίηση της αποικοδόμησης των φλεγμονωδών εικοσανοειδών μέσω ενεργοποίησης της πορείας της β-οξειδωσης στα υπεροξυσωμάτια, είτε στην αναστολή της ενεργοποίησης του NF-κΒ [184].

Πίνακας 3.1. Συνοπτική παρουσίαση των αντιφλεγμονωδών δράσεων των $\omega 3$ λιπαρών οξέων με μακριά ανθρακική αλυσίδα [183].

Αντιφλεγμονώδης δράση	Πιθανός μηχανισμός
Μειωμένη παραγωγή εικοσανοειδών που προέρχονται από το AA	Μειωμένη παρουσία του AA στα μεμβρανικά φωσφολιποειδή, αναστολή του μεταβολισμού του AA, μειωμένη επαγωγή των ενζύμων COX-2 και 5-LOX
Αυξημένη παραγωγή εικοσανοειδών που προέρχονται από το EPA	Αυξημένη παρουσία του EPA στα μεμβρανικά φωσφολιποειδή
Αυξημένη παραγωγή ρεζολβινών προερχόμενων από τα EPA και DHA	Αυξημένη παρουσία των EPA και DHA στα μεμβρανικά φωσφολιποειδή
Μειωμένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8)	Μειωμένη ενεργοποίηση του NF- κ B, ενεργοποίηση του PPAR γ , επίδραση σε άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, διαφορετικές επιδράσεις των εικοσανοειδών που προέρχονται από το EPA συγκριτικά με εκείνα από το AA
Μειωμένη έκφραση μορίων προσκόλλησης	Μειωμένη ενεργοποίηση του NF- κ B, επίδραση σε άλλους μεταγραφικούς παράγοντες
Μειωμένη χημειοταξία λευκοκυττάρων	Μειωμένη έκφραση των υποδοχέων για ορισμένους χημειοτακτικούς παράγοντες
Μειωμένη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου	Μεταβολή στη σύσταση των μεμβρανών που επιδρά σε διαδικασίες μεταγωγής σήματος

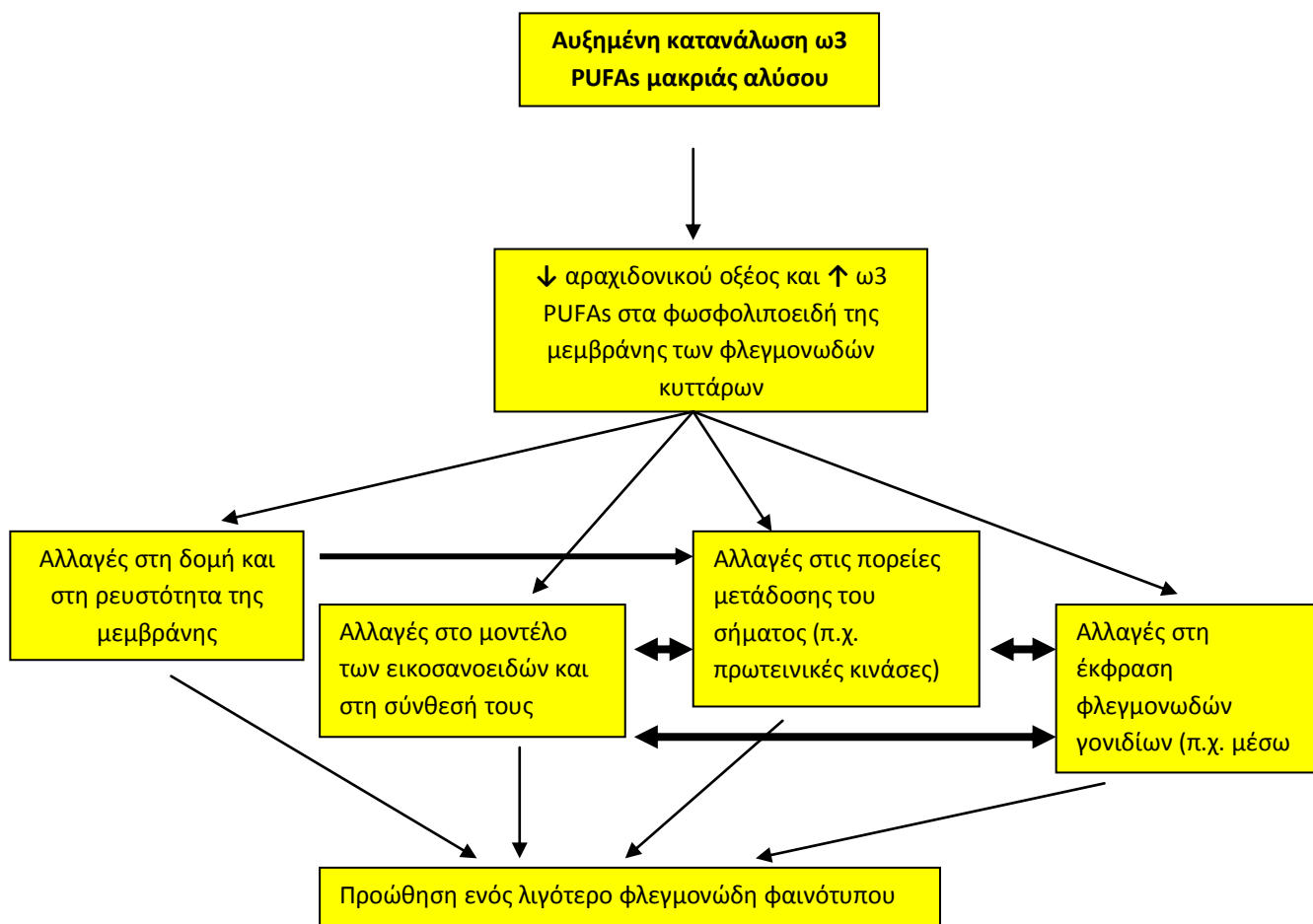
3.3.2.1 Ο ρόλος του α -λινολενικού οξέος στη ρύθμιση της φλεγμονής

Σχετικά λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση του α -λινολενικού οξέος στη φλεγμονή στους ανθρώπους. Συνολικά, τα δεδομένα δείχνουν ότι απαιτείται η αύξηση της πρόσληψης α -λινολενικού οξέος σε > 10 g/ημέρα για να γίνουν ορατές οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Ακόμη και τότε, τα αποτελέσματα είναι πολύ ηπιότερα σε σύγκριση με τα παρατηρούμενα από την πρόσληψη των $\omega 3$ PUFAς με μακριά ανθρακική αλυσίδα [183].

3.3.2.2 Η σημασία του λόγου ω6/ω3

Μια αρκετά δημοφιλής σύγχρονη θεωρία που προσπαθεί να εξηγήσει την αύξηση του επιπολασμού των χρόνιων νοσημάτων στη σύγχρονη εποχή προτείνει ότι ο άνθρωπος κατά την εξέλιξή του εκτείθετο σε ένα περιβάλλον όπου ο λόγος ω6/ω3 ήταν περίπου κοντά στο 1. Στις σύγχρονες εκβιομηχανισμένες δυτικού τύπου κοινωνίες ο λόγος αυτός έχει αυξηθεί κατά πολύ υπέρ των ω6 λιπαρών οξέων (10-20:1). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε υπερπαραγωγή από τον οργανισμό μορίων της σειράς των προσταγλαδινών, των λευκοτριενίων και των θρομβοξανών, τα οποία εμφανίζουν προφλεγμονώδη δράση και ευνοούν τη διαδικασία αθηροσκλήρωσης [185]. Πειραματικές παρατηρήσεις επιβεβαιώνουν το εύρημα ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα που παρατηρούνται ύστερα από τη χορήγηση ω3 λιπαρών οξέων συνοδεύονται και από μείωση του λόγου ω6/ω3 λιπαρών οξέων στην ημερήσια πρόσληψη του δείγματος της παρέμβασης. Η παρατήρηση αυτή είναι τόσο σημαντική που η μέτρηση του λόγου έχει πλέον καθιερωθεί στη καθημερινή πρακτική, ενώ υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις που ορίζουν ότι ο λόγος πρέπει να κυμαίνεται στο 4-5:1 [186, 187]. Έχει προταθεί ότι ο λόγος 1-2:1 στη διατροφή θα οδηγούσε σε μετατόπιση της ισορροπίας από τις συνθήκες που ευνοούν τη θρόμβωση και την αγγειοσύσπαση σε εκείνες που προστατεύουν από τη θρόμβωση και τη φλεγμονή και ευνοούν την αγγειοδιαστολή [188, 189].

Τα λιπαρά οξέα κινητοποιούνται από τα φωσφολιποειδή των μεμβρανών για τη σύνθεση των εικοσανοειδών, μέσω της ενεργοποίησης της φωσφολιπάσης A2. Αυξημένη κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη ενσωμάτωση αυτών στα φωσφολιποειδή των κυτταρικών μεμβρανών με την παράλληλη μείωση του ποσοστού του σημαντικότερου ω-6 λιπαρού οξέος που είναι το αραχιδονικό οξύ [189, 183]. Η αυξημένη ενσωμάτωση ω-3 λιπαρών οξέων στις μεμβράνες έχει σαν αποτέλεσμα τη σύνθεση εικοσανοειδών με ασθενέστερη φλεγμονώδη δράση ή ακόμα και αντιφλεγμονώδη δράση. Ένας λόγος για την ασθενέστερη αντιφλεγμονώδη δράση των εικοσανοειδών που προέρχονται από τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι και η μειωμένη ικανότητα επαγωγής της σύνθεσης κυτταροκινών σε σχέση με τα εικοσανοειδή που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ [184]. Τα εικοσανοειδή με προέλευση από το αραχιδονικό οξύ είναι βιολογικά δραστικά σε πολύ μικρές ποσότητες και αν σχηματιστούν σε μεγάλες ποσότητες, συνεισφέρουν στο σχηματισμό θρόμβου και αθηρώματος, σε αλλεργικές και φλεγμονώδεις διαταραχές και σε πολλαπλασιασμό κυττάρων [185]. Συνεπώς, η περιεκτικότητα της διατροφής σε πολυακορέστα λιπαρά οξέα και ιδιαίτερα ο λόγος των ω-3/ω-6 λιπαρών φαίνεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στο είδος των λιποειδικών μεσολαβητών της φλεγμονής (προσταγλανδίνες, θρομβοξανία, λευκοτριένια) που παράγουν τα κύτταρα της φλεγμονής και συνεπώς στην ένταση αυτής



Εικόνα 3.3: Κυτταρικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να μειώσουν τη φλεγμονή [177].

3.3.3 Κορεσμένα λιπαρά οξέα

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου φαίνεται ότι επηρεάζουν τους δείκτες φλεγμονής αλλά τα περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία είναι έμμεσα. Πιο συγκεκριμένα, στη NHS παρατηρήθηκε ότι μια Μεσογειακού τύπου διατροφή συσχετίζεται αρνητικά με δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6, E-σελεκτίνη), ενώ μια τυπική Αμερικάνικη διαίτα, πλούσια σε κόκκινο κρέας και προϊόντα του σχετίζεται θετικά. Επομένως, εμμέσως μπορεί να προταθεί ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα σχετίζονται θετικά με δείκτες φλεγμονής. Επίσης, από τη μελέτη NHANES 00-99 υπεδείχθη μια θετική συσχέτιση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με τα επίπεδα της CRP. Όσον αφορά μελέτες παρεμβάσεις, δεν υπάρχουν τέτοιες με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης των κορεσμένων λιπαρών οξέων σε δείκτες φλεγμονής. Αποτελέσματα έρχονται από συγκρίσεις διαιτών πλούσιων σε πολυακόρεστα με δίαιτες αντιπροσωπευτικές του πληθυσμού υπό εξέταση (συνήθως πλούσιων σε πολυακόρεστα). Όλες σχεδόν οι μελέτες δείχνουν

ευεργετικές επιδράσεις των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στους δείκτες φλεγμονής συγκριτικά με τα κορεσμένα [190].

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, πέρα από το γεγονός ότι προκαλούν συσσώρευση διακυλογλυκερόλης και κεραμιδίων, φαίνεται επίσης ότι προκαλούν ενεργοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή, μέσω της ενεργοποίηση του NF-κB, της PKC-θ (protein kinase θ) και των MAP κινάσων στο λευκό λιπώδη ιστό, τα ανοσολογικά κύτταρα και τα μυοκύτταρα. Επιπλέον σχετίζονται με μειωμένη ενεργοποίηση των PPARγ και μειωμένη παραγωγή αδιπνονεκτίνης. Τέλος, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα έχει βρεθεί ότι προκαλούν στρατολόγηση των ανοσολογικών κυττάρων, όπως μακροφάγα, ουδετερόφιλα και δένδριτικά κύτταρα στο λευκό λιπώδη ιστό, καθώς και στο μυϊκό [191].

3.3.4 Τρανς λιπαρά οξέα

Όσον αφορά τα τρανς λιπαρά οξέα, εκτός από την επίδραση τους στο λιπιδαιμικό φάσμα, μελέτες υποδεικνύουν ότι ενδεχομένως επηρεάζουν και τους φλεγμονώδεις δείκτες. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη NHS παρατηρήθηκε μια θετική συσχέτιση των τρανς λιπαρών οξέων με τα επίπεδα των CRP και IL-6 σε γυναίκες με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος, αλλά και με τα μόρια προσκόλλησης sICAM-1, sVCAM-1 και E-σελεκτίνη. Αυτές οι επιδημιολογικές παρατηρήσεις επιβεβαιώνονται και από μελέτες παρέμβασης. Σε μια τέτοια μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση της CRP, της IL-6 και της E-σελεκτίνης μετά από δίαιτα πλούσια σε τρανς λιπαρά οξέα. Στην ίδια κατεύθυνση είναι και τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης που μετά από 32 μέρες παρέμβασης, η διατροφή που εμπλουτίστηκε με σογιέλαιο μείωσε τα επίπεδα των IL-6 και TNF-α συγκριτικά με τη διατροφή που ήταν εμπλουτισμένη ή με βούτυρο ή με μαργαρίνη, η οποία όμως περιείχε τρανς λιπαρά οξέα. Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη δε παρατηρήθηκε μεταβολή της CRP, αλλά μόνο επίδραση στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και του λόγου ολικής χοληστερόλης προς HDL χοληστερόλη [190].

Φαίνεται, δηλαδή, ότι τα τρανς λιπαρά οξέα ενισχύουν το φαινόμενο της συστηματικής φλεγμονής. Τα τρανς λιπαρά οξέα ενσωματώνονται στις μεμβράνες ενδοθηλιακών κυττάρων και λευκοκυττάρων και μέσω των αλλαγών που επάγουν στη δομή και στη ρευστότητα της μεμβράνης επιδρούν σε πορείες μεταγωγής σήματος που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Επίσης, μπορούν να μεταβάλλουν την έκφραση των γονιδίων του PPARγ και της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης προς όφελος της φλεγμονής. Τέλος, λειτουργούν ως προσδέτες για πυρηνικούς υποδοχείς (PPARγ, LXR, SREBP-1) στα λιποκύτταρα και στους άλλους ιστούς, ρυθμίζοντας με αυτό τον τρόπο την έκφραση γονιδίων που επηρεάζουν τη φλεγμονή [192].

3.4 Φυτοστερόλες και συστηματική φλεγμονή

Οι φυτοστερόλες εντοπίζονται στις μεμβράνες των φυτικών κυττάρων. Έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 40 φυτικές στερόλες, αλλά εκείνες που απαντούν σε αφθονία και είναι αποτελεσματικότερες στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης είναι η β-σιτοστερόλη, η καμπεστερόλη και η στιγμαστερόλη. Οι χημικές δομές των φυτοστερολών είναι παρόμοιες με αυτή της χοληστερόλης [193]. Η κύρια διαφορά μεταξύ της χοληστερόλης και των φυτοστερολών είναι η παρουσία μιας επιπλέον ομάδας μεθυλίου ή αιθυλίου ή ενός διπλού δεσμού στην πλευρική αλυσίδα [194]. Οι στανόλες είναι κορεσμένα μόρια που προέρχονται από την υδρογόνωση των στερολών και απαντούν σε μικρότερο βαθμό στη φύση [193]. Παραδείγματα φυτοστανολών αποτελούν η σιτοστανόλη, που προκύπτει από τη σιτοστερόλη και τη στιγμαστερόλη και η καμπεστανόλη, που προκύπτει από την καμπεστερόλη. Η υποχοληστερολαιμική δράση των φυτικών στερολών και στανολών έχει αναγνωριστεί από την διεθνή αλλά και ελληνική επιστημονική κοινότητα. Οι φυτοστερόλες ανταγωνίζονται την απορρόφηση της χοληστερόλης στο έντερο λόγω της δομικής ομοιοστασίας τους, και κατά συνέπεια απορροφάται λιγότερη χοληστερόλη και η υπόλοιπη αποβάλλεται από τον οργανισμό. Η μειωμένη απορρόφηση χοληστερόλης δεν αντισταθμίζεται, παρά την αυξημένη σύνθεση της χοληστερόλης στον οργανισμό. Παράλληλα έχει αποδειχθεί ότι οι φυτικές στερόλες δεν επηρεάζουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Δεν περιέχουν μεταβολίσιμη ενέργεια και δε συνεισφέρουν στη θερμιδική αξία του οργανισμού. [195, 196, 197]

Η μόνη πηγή φυτοστερολών για τον άνθρωπο είναι μέσω της διατροφής. Οι φυτοστερόλες εντοπίζονται σε όλα τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης. Τα τρόφιμα με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε φυτοστερόλες είναι τα φυτικά έλαια. Το ψωμί επειδή αποτελεί βασικό τρόφιμο της διατροφής, είναι μια σημαντική πηγή φυτοστερολών. Η περιεκτικότητα των λαχανικών σε φυτοστερόλες παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση. Για παράδειγμα, το μπρόκολο είναι καλή πηγή φυτοστερολών, ενώ τα μπιζέλια περιέχουν σημαντικά χαμηλότερη ποσότητα. Η μαργαρίνη, τα φρούτα και οι ξηροί καρποί είναι σχετικά καλές πηγές φυτοστερολών. Η περιεκτικότητα των τροφίμων σε φυτοστερόλες φαίνεται ότι δεν επηρεάζεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας τους, όπως με το μαγείρεμα [198].

Η διαιτητική πρόσληψη φυτικών στανολών είναι συνήθως περίπου 50 mg/ημέρα [199]. Το Εθνικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για τη Χοληστερόλη των ΗΠΑ (NCEP) προτείνει την ένταξη 2 γραμμαρίων φυτικών στερολών στο καθημερινό διαιτολόγιο ατόμων με υψηλά επίπεδα LDL και ατόμων με καρδιαγγειακά νοσήματα. Είναι προφανές ότι για την κατανάλωση 2 g φυτικών στερολών, η ποσότητα ορισμένων τροφίμων που πρέπει να καταναλωθεί είναι μεγάλη

(μπρόκολο 4,8 kg, καρύδια 1,5 kg, σπόροι σησαμιού 500 g, ψωμί ολικής αλέσεως 100 φέτες κλπ). Για αυτόν τον λόγο, η ενσωμάτωσή τους σε λιπαρές ύλες, ιδιαιτέρως στις μαργαρίνες, επιτρέπει την υψηλότερη κατανάλωσή τους [200]. Η διαδικασία εστεροποίησης των φυτικών στερολών και στανολών με ακόρεστα λιπαρά οξέα καθιστά αυτά τα συστατικά περισσότερο λιποδιαλυτά και έχει καταστήσει δυνατή την ενσωμάτωσή τους σε διάφορα τρόφιμα και ποτά, τα οποία είναι είτε πλήρη ή χαμηλά σε λιπαρά είτε ακόμη και άπαχα [193, 201].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει δοθεί τελευταία στη διερεύνηση πιθανής επίδρασης των φυτοστερολών στους μηχανισμούς φλεγμονής. Ωστόσο, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη βιβλιογραφία είναι αντιφατικά. Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν τη αντιφλεγμονώδη δράση των φυτοστερολών *in vivo*. Πιο συγκεκριμένα, έχειδειχθεί ότι μείγμα β-σιτοστερόλης αναστέλλει σημαντικά την απελευθέρωση IL-6 και TNF-α από ενεργοποιημένα ανθρώπινα μονοκύτταρα και έχει φανεί αποτελεσματικό στη πρόληψη μολυσματικών επεισοδίων σε αθλητές αντοχής λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων του [202]. Πολλές μελέτες παρέμβασης έχουν ασχοληθεί με την επίδραση των φυτοστερολών στα επίπεδα CRP. Όπως φαίνεται από τις περισσότερες από αυτές τις μελέτες η χορήγηση φυτοστερολών δεν επηρεάζει τα επίπεδα της CRP [203, 204]. Αποτελεσματική μείωση των επιπέδων CRP, όπως και IL-6 και TNF-α, παρατηρείται σε περιπτώσεις χορήγησης φυτοστερολών με ω3 λιπαρά οξέα [205]. Παρέμβαση στην οποία χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές υποθερμιδικός χυμός πορτοκαλιού εμπλουτισμένος με φυτοστερόλες έδειξε μείωση των επιπέδων CRP. Σίγουρα απαιτείται περισσότερη έρευνα σε αυτό το επιστημονικό πεδίο, ώστε να προσδιοριστεί ο ακριβής ρόλος των φυτοστερολών στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και κατά πόσο μια πιθανή μείωση των δεικτών αυτών οφείλεται στην άμεση επίδραση των φυτοστερολών ή προκύπτει ως αποτέλεσμα της μείωσης της χοληστερόλης.

3.5 Αντιοξειδωτικές βιταμίνες και συστηματική φλεγμονή

Ο ανθρώπινος οργανισμός για τη προστασία των κυττάρων και των οργάνων του σώματος από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου, έχει αναπτύξει ένα περίπλοκο αντιοξειδωτικό σύστημα. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει μια ποικιλία συστατικών, ενδογενών και εξωγενών, τα οποία δρουν συνεργιστικά για να ουδετεροποιήσουν τις ελεύθερες ρίζες. Στα συστατικά αυτά συγκαταλέγονται τα αντιοξειδωτικά ένζυμα, πρωτεΐνες δέσμησης μετάλλων, αντιοξειδωτικά της διατροφής (ασκορβικό οξύ, βιταμίνη E, καροτενοειδή, πολυφαινόλες), καθώς επίσης και συστατικά της τροφής που δε συμβάλλουν άμεσα στην ουδετεροποίηση των ελεύθερων ριζών, αλλά δρουν σαν αντιοξειδωτικά, ενισχύοντας την ενδογενή αντιοξειδωτική ικανότητα του

οργανισμού. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες (αλκοόλ, φάρμακα, τοξίνες) μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη λειτουργία του ενδογενή αντιοξειδωτικού μηχανισμού του οργανισμού, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να αντιδράσει αποτελεσματικά στο οξειδωτικό στρες. Η προστασία από το οξειδωτικό στρες εξαρτάται από την επάρκεια σε αντιοξειδωτικά που προέρχονται από τη διατροφή. Αυτός είναι και ο λόγος που τα αντιοξειδωτικά της διατροφής έχουν προσελκύσει έντονα το ενδιαφέρον των ερευνητών, ως πιθανοί παράγοντες πρόληψης και θεραπείας διαφόρων ασθενειών. Πολυάριθμες μη πειραματικές μελέτες συνδέουν τη διαιτητική πρόσληψη αντιοξειδωτικών με τη πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μεταξύ αυτών είναι η CHAOS, η ARIC, η μελέτη Kuopio Atherosclerosis, η μελέτη EURAMIC και άλλες [206]. Οι κυριότερες αντιοξειδωτικές βιταμίνες της διατροφής είναι τα καροτενοειδή (βιταμίνη Α), το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) και οι τοκοφερόλες (βιταμίνη E).

Πληθώρα βιβλιογραφικών στοιχείων αποδεικνύουν την αντιφλεγμονώδη δράση των αντιοξειδωτικών βιταμινών. Μελέτη σε μεγάλο δείγμα υγείων ενηλίκων αναφέρει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης C και β-καροτένιου στο πλάσμα με τη CRP [207]. Η παρατήρηση των Brighenti et al. ότι η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα της δίαιτας παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τη CRP υψηλής ευαισθησίας επιβεβαιώνει τη θεωρία ότι τα τρόφιμα πλούσια σε αντιοξειδωτικά δρουν προστατευτικά ενάντια στη φλεγμονή [207]. Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη σε εφήβους επίσης αναφέρει αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων CRP και IL-6 και πρόσληψης βιταμίνης C και β-καροτένιου. Μελέτη σε μεγάλο δείγμα καπνιστών παρατήρησε ότι άτομα με αυξημένα επίπεδα CRP (συγκέντρωση CRP υψηλότερη από 0,88 mg/dl) είχαν μικρότερη συγκέντρωση στο αίμα πέντε καροτενοειδών (α-καροτένιο, β-καροτένιο, β-κρυπτοξανθίνη, λυκοπένιο και λουτεΐνη) [208]. Η ικανότητα των αντιοξειδωτικών βιταμινών να δεσμεύουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου είναι ίσως ο κυριότερος μηχανισμός μέσω του οποίου ασκούν τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους αφού όπως έχει αναφερθεί το οξειδωτικό στρες επάγει τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την έκφραση πολλών μορίων προσκόλλησης. Τη παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνουν επιδημιολογικές μελέτες σύμφωνα με τις οποίες η αυξημένη κατανάλωση βιταμίνης E και καροτενοειδών μειώνει τους δείκτες οξειδωτικούς στρες στο αίμα καθώς και τα επίπεδα της CRP.

3.5.1 Βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ

Η βιταμίνη C είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη και οι κύριες διαιτητικές πηγές της είναι τα εσπεριδοειδή, οι ντομάτες και οι πατάτες. Το ασκορβικό οξύ έχει πολυάριθμες βιολογικές λειτουργίες, όπως η συμμετοχή στη σύνθεση κολλαγόνου, κρεατίνης και κατεχολαμινών. Μια από τις βασικότερες λειτουργίες αυτής της βιταμίνης είναι ο ρόλος της ως δωρητής ηλεκτρονίων

ή αντιοξειδωτικό [210]. Οι υδατοδιαλυτές αντιοξειδωτικές βιταμίνες δρουν εμποδίζοντας την οξειδωτική καταστροφή των υδρόφοβων αντιοξειδωτικών βιταμινών, όπως της βιταμίνης E και του β-καροτενίου, διασφαλίζοντας την αναγέννησή τους. Παίζουν, δηλαδή, σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της αντιοξειδωτικής ισορροπίας. Επομένως, η βιταμίνη C μπορεί να δρα συνεργιστικά με αυτές τις βιταμίνες [211].

Εκτός από τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες της βιταμίνης C έχουν αναφερθεί και άλλες εξίσου σημαντικές. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτες *in vivo* έχει βρεθεί ότι η βιταμίνη C περιορίζει την απόπτωση του ενδοθηλίου που μεσολαβεί από φλεγμονώδης κυτταροκίνες και την οξειδωμένη LDL και προάγει το πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Επίσης, με την ικανότητά της να ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση μπορεί να μειώσει τη προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο, αναστέλλοντας την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί για το ICAM-1 [211]. Τέλος, κλινικά δεδομένα, αναδεικνύουν ένα προστατευτικό ρόλο του ασκορβικού οξέος επί του NO και της βιοσυνθετικής του πορείας. Η χορήγηση βιταμίνης C βελτιώνει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή σε ασθενείς με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [212].

3.5.2 Βιταμίνη E

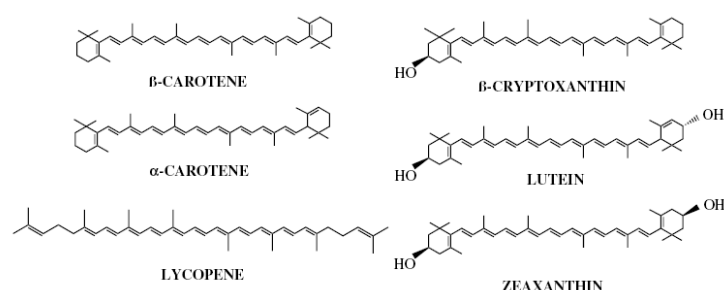
Η βιταμίνη E που απαντά στη φύση είναι μείγμα τοκοφερολών και τοκοτριενολών (α-, β-, γ- και δ- τοκοφερόλη και α-, β-, γ- και δ- τοκοτριενόλη) και συντίθεται μόνο από φυτά. Η δραστικότερη μορφή της βιταμίνης E είναι η α-τοκοφερόλη. Φυσικές πηγές της βιταμίνης αυτής είναι τα φυτικά έλαια, όπως το ελαιόλαδο που αποτελεί καλή πηγή βιταμίνης E και πολλές από τις ωφέλιμες επιδράσεις του αποδίδονται σε αυτό το συστατικό [213].

Έχει φανεί ότι η βιταμίνη E πέρα από την αντιοξειδωτική της δράση, μπορεί να ασκήσει πλήθος δράσεων που οδηγούν σε αναστολή των φλεγμονωδών μηχανισμών. Η βιταμίνη E, και πιο συγκεκριμένα η α-τοκοφερόλη, φαίνεται ότι προκαλεί αναστολή της ενεργοποίησης της PKC, είτε μέσω αναστολής της αυτοφωσφορυλίωσης του ενζύμου, η οποία είναι απαραίτητη για την ενεργοποίησή του, είτε μέσω ενεργοποίησης της αποφωσφορυλίωσης του από την πρωτεϊνική φωσφατάση PP2A. Η PKC αποτελεί σημαντικό ενδιάμεσο στους ενδοκυτταρικούς μηχανισμούς σηματοδότησης που επάγονται από τις κυτταροκίνες, τους αυξητικούς παράγοντες και τις ορμόνες. Ως αποτέλεσμα παρατηρείται αναστολή στην επαγόμενη από LPS παραγωγή IL-1β από τα μονοκύτταρα, αναστολή της προσκόλλησης των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω αναστολής της έκφρασης της L-σελεκτίνης και VCAM-1, παραγωγή της MCP-1 και IL-8 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης [214].

Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι η βιταμίνη E εμποδίζει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μέσω της προστασίας του από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου και την οξειδωμένη LDL, καθώς και μέσω ενεργοποίησης του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη μείωση της απόπτωσης αυτών. Εντούτοις, θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές οι επιδράσεις της ατοκοφερόλης έχουν επιβεβαιωθεί μόνο από *in vitro* μελέτες και μελέτες σε πειραματόζωα, αλλά όχι ακόμα *in vivo* [211].

3.5.3 Καροτενοειδή και Βιταμίνη A

Ο όρος βιταμίνη A αναφέρεται στη ρετινόλη (μια αλκοόλη) και τη ρετινάλη (μια αλδεύδη). Ο όρος προβιταμίνη A αναφέρεται στο β-καροτένιο και άλλα καροτενοειδή που παρουσιάζουν βιολογική δράση β-καροτενίου. Έχουν χαρακτηριστεί περισσότερα από 600 καροτενοειδή, εκ των οποίων περίπου τα 50 προσλαμβάνονται από τον άνθρωπο μέσω της διατροφής. Κύρια πηγή των καροτενοειδών είναι τα φυτά, όπου εντοπίζονται στις ρίζες, στα φύλλα, στους καρπούς και στα άνθη. Τα καροτενοειδή απαντούν, επίσης, στα αυγά, τα πουλερικά και τα ψάρια, αλλά σε μικρότερο βαθμό [213]. Τα συνηθέστερα καροτενοειδή είναι το λυκοπένιο, η λουτεΐνη, το α-καροτένιο, το β-καροτένιο, η β-κρυπτοξανθίνη και η ζεαξανθίνη (σχήμα 2.10).



Εικόνα 3.4: Οι δομές των κυριότερων καροτενοειδών που εντοπίζονται στο πλάσμα του ανθρώπου [215].

Τα καροτενοειδή πιστεύεται ότι είναι παρόντα στο εσωτερικό των μεμβρανών των κυττάρων, καθώς και στις λιποπρωτεΐνες. Τα καροτενοειδή φαίνεται ότι λειτουργούν ως αντιοξειδωτικά, διότι διαθέτουν την ικανότητα να καταστέλλουν τις αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών στις λιποειδικές μεμβράνες, σε διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα ή και σε ένα υδατικό διάλυμα. Λόγο αυτής της ικανότητας τους, τα καροτενοειδή πιστεύεται ότι είναι προστατευτικά έναντι διαφόρων ασθενειών, όπως τα καρδιαγγειακά και ο καρκίνος [213].

Τα αποτελέσματα ερευνών δεν επιβεβαιώνουν πάντα τον αντιοξειδωτικό ρόλο των καροτενοειδών, καθώς υπάρχουν δεδομένα που παρουσιάζουν ουδέτερη, αντιοξειδωτική ή

προοξειδωτική δράση αυτών [215]. Ενδοθηλιακά κύτταρα επεξεργασμένα με β-καροτένιο και λυκοπενιο έχει φανεί ότι παρουσιάζουν λιγότερο ICAM-1 στην επιφάνεια τους. Μελέτες σε ανθρώπους, όμως, δεν έχουν δείξει ακόμα κάποια επίδραση των χαμηλών επιπέδων καροτενοειδών στα επίπεδα ICAM-1 στο πλάσμα [121].

3.6 Βιταμίνες του συμπλέγματος B, ομοκυστεΐνη και συστηματική φλεγμονή

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ που παράγεται κατά τον καταβολισμό της μεθειονίνης. Η ομοκυστεΐνη μεταβολίζεται μέσω δύο οδών: είτε με επαναμεθυλίωση στην περίπτωση ανεπάρκειας σε μεθειονίνη είτε μέσω μεταφοράς της θειούχου ομάδας στην περίπτωση πλεονάσματος μεθειονίνης. Στην πορεία της επαναμεθυλίωσης, η ομοκυστεΐνη μετατρέπεται σε μεθειονίνη από τη συνθάση της μεθειονίνης, η οποία απαιτεί βιταμίνη B12 ως συμπράγοντα και φυλλικό οξύ ως δότη της μεθυλομάδας. Στην εναλλακτική πορεία μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης, η ομοκυστεΐνη καταβολίζεται προς κυσταθειονίνη και στη συνέχεια, προς κυστεΐνη από τη β-συνθάση της κυσταθειονίνης, που απαιτεί βιταμίνη B6 ως συμπράγοντα. Η παραγόμενη κυστεΐνη απεκκρίνεται με τα ούρα ή ενσωματώνεται στη γλουταθειονίνη [216]. Η υπερομοκυστεϊναιμία οφείλεται σε γενετικές μεταλλάξεις ή σε ανεπάρκεια των βιταμινών B-6, B12 ή φυλλικού οξέος.

Πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και πλέον η ομοκυστεΐνη αποτελεί έναν νέο και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια. Οι επιδράσεις της ομοκυστεΐνης είναι ανεξάρτητες από άλλους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, όπως η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση [217]. Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα έχει φανεί ότι σχετίζονται θετικά με κάποιους δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP και ο TNF-α και θεωρείται ότι η υπερομοκυστεϊναιμία προάγει στον οργανισμό μια κατάσταση συστηματικής φλεγμονής. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα αυξάνουν το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. [218, 219]. Σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα είναι οι συγκεντρώσεις των βιταμινών B6, B12 και φυλλικού οξέος. Χαμηλά επίπεδα αυτών των βιταμινών έχουν ως αποτέλεσμα συσσώρευση της ομοκυστεΐνης. [220]. Θεραπεία με χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών του συμπλέγματος B έχει φανεί αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο πλάσμα [221]. Στους μηχανισμούς δράσης του φυλλικού οξέος συμπεριλαμβάνονται η μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στον ορό, η μείωση του οξειδωτικού

στρες και η αύξηση της σύνθεσης του NO, καθώς και οι αντιθρομβωτικές επιδράσεις (σχήμα 2.11).

Επιπλέον, όσον αφορά τη βιταμίνη B6, πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν μια άμεση επίδραση της βιταμίνης αυτής στα καρδιαγγειακά νοσήματα, ανεξάρτητα από την επίδρασή της στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί μια ισχυρή δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της φωσφορικής πυριδοξάλης (PLP, κύρια μορφή της βιταμίνης B6 στο πλάσμα) και της CRP. Όσο αυξάνεται η συγκέντρωση PLP στο πλάσμα, τόσο μειώνονται τα επίπεδα της CRP. Τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης σχετίζονται με αυξημένες συγκεντρώσεις CRP, ανεξάρτητα από τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και έχουν συσχετιστεί με φλεγμονή και οξειδωτικό στρες. Ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος της βιταμίνης B6 ανεξάρτητα από την ομοκυστεΐνη, δείχνει ότι πιθανώς υπάρχει και ένα άλλος μηχανισμός που εμπλέκεται σε αυτή τη διαδικασία [222, 223]. Ωστόσο πρέπει να αναφερθεί ότι δεν επιβεβαιώνουν όλα τα στοιχεία αυτή τη σχέση της βιταμίνης B6 με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Ανάλυση η οποία έγινε χρησιμοποιώντας δείγμα από τη μελέτη ARIC δεν έδειξε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της PLP και των επιπέδων CRP [224].

3.7 Μαγνήσιο και συστηματική φλεγμονή

Το μαγνήσιο αποτελεί βασικό ανόργανο συστατικό για τον οργανισμό και βρίσκεται σε μια ποικιλία τροφίμων και αφεψημάτων, όπως τα δημητριακά ολικής άλεσης, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, όσπρια και ξηροί καρποί [225]. Η επαρκής πρόσληψη μαγνησίου είναι σημαντική για τη διατήρηση της ενδοκυττάριας ομοιόστασης μαγνησίου, διαταραχές της οποίας έχουν συσχετιστεί με την παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, της υπέρτασης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων [226, 227]

Βιβλιογραφικά στοιχεία αποδεικνύουν τις προφλεγμονώδεις επιπτώσεις της ανεπάρκειας μαγνησίου και προτείνουν την ύπαρξη αρνητικής σχέσης μεταξύ μαγνησίου και φλεγμονώδης απόκρισης. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι μια διατροφή που προκαλεί έλλειψη μαγνησίου στον οργανισμό οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό φλεγμονωδών κυτταροκινών, σε πειραματόζωα [228 - 231]. Επιδημιολογικά δεδομένα, αν και είναι περιορισμένα, επιβεβαιώνουν και αυτά την ύπαρξη σχέσης μεταξύ πρόσληψης μαγνησίου και συστηματικής φλεγμονής, όπως φαίνεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις CRP. Η μελέτη Women's Health Study, με δείγμα 11.686 υγιείς γυναίκες, έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης μαγνησίου και επιπέδων CRP στο αίμα [232]. Σε παρόμοια αποτελέσματα οδηγήθηκαν και οι King et al., οι οποίοι

χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη NHANES, βρήκαν ότι τα άτομα που κατανάλωναν λιγότερο μαγνήσιο από τη συνιστώμενη πρόσληψη, είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν αυξημένα επίπεδα CRP ($\geq 3,0$ mg / L), σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωναν τουλάχιστον την ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη [233]. Επιπλέον, μελέτες παρεμβάσεις που έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση της ενεργοποίησης των φλεγμονωδών κυττάρων από την ανεπάρκεια μαγνησίου, έχουν δείξει ότι η έλλειψη μαγνησίου σχετίζεται με υψηλότερη δραστηριότητα των ουδετερόφιλων [141].

Οι ειδικοί μηχανισμοί πρόκλησης φλεγμονώδους αντίδρασης σε περιπτώσεις ανεπάρκειας μαγνησίου δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Ωστόσο, το μαγνήσιο λειτουργεί ως φυσικός ανταγωνιστής του ασβεστίου και η μοριακή βάση για τη φλεγμονώδη αντίδραση πιθανώς να οφείλεται στη διαφοροποίηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου. Δεδομένου ότι το μαγνήσιο δρα σαν ανταγωνιστής του ασβεστίου, υπάρχει η πιθανότητα η μειωμένη συγκέντρωση εξωκυττάριας ασβεστίου να οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάριας ασβεστίου και η αύξηση του εξωκυττάριας μαγνησίου να έχει τα αντίθετα αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, η αύξηση της συγκέντρωσης μαγνησίου μπορεί να έχει θετικά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, ενώ η μείωσή του πιθανώς να συμμετέχει στην ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων. Θα πρέπει επιπλέον να αναφερθεί και ο πιθανός ρόλος των νευροδιαβιβαστών στη προκαλούμενη από την ανεπάρκεια μαγνησίου φλεγμονή. Οι νευροδιαβιβαστές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της φλεγμονής και το άγχος από μόνο του μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδη απόκριση. Το νευρικό και το ανοσοποιητικό σύστημα αλληλεπιδρούν και είναι γνωστό ότι η ανεπάρκεια μαγνησίου ξεκινάει μια συστηματική αντίδραση με ενεργοποίηση νευροενδοκρινικών οδών, όπως φαίνεται από τη τροποποίηση στη παραγωγή και δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών, όπως ακετυλοχολίνη και κατεχολαμίνες. Τέλος, υπάρχουν στοιχεία που προτείνουν πιθανή επίδραση της έλλειψης μαγνησίου στο σύστημα NF- κ B. Οι Altura et al. σε πρόσφατα δημοσιεύματα δείχνουν ότι η χαμηλή εξωκυττάρια συγκέντρωση μαγνησίου προκαλεί υπεροξειδωση των λιπιδίων και ενεργοποίηση του NF- κ B, υποδηλώνοντας το κρίσιμο ρόλο της ενεργοποίησης αυτής στη προκαλούμενη από την έλλειψη μαγνησίου φλεγμονή [141].

3.8 Σελήνιο και συστηματική φλεγμονή

Το σελήνιο αποτελεί βασικό ιχνοστοιχείο στο ανθρώπινο σώμα. Είναι σημαντικό μέρος των αντιοξειδωτικών ενζύμων, που προστατεύουν τα κύτταρα από τις συνέπειες των ελεύθερων ριζών [234]. Οι κύριες διαιτητικές πηγές σεληνίου είναι τα φυτικά τρόφιμα, το κρέας και τα

θαλασσινά. Το περιεχόμενο των τροφίμων σε σελήνιο ποικίλει ανάλογα με τη χρήση λιπασμάτων που περιέχουν σελήνιο, την περιεκτικότητα του εδάφους σε σελήνιο και τη συγκέντρωση σε νερό [235].

Το σελήνιο, ως συστατικό των σεληνοπρωτεϊνών με τη μορφή σεληνοκυστεΐνης, διαθέτει σημαντικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Οι σεληνοπρωτεΐνες με αντιοξειδωτική δράση περιλαμβάνουν τις υπεροξειδάσες γλουταθειόνης, τις αναγωγάσες θειορεδοξίνης και τη σεληνοπρωτεΐνη P. Σε ανθρώπους με έλλειψη σεληνίου, η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου αυξάνει την ενζυμική αντιοξειδωτική δραστηριότητα και μειώνει την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Επιπρόσθετα, το σελήνιο μειώνει την παραγωγή φλεγμονωδών προσταγλανδινών και λευκοτριενίων μέσω ουδετεροποίησης των ενδιάμεσων υπεροξειδίων. Η χαμηλή συγκέντρωση σεληνίου μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και σε αγγειοσύσπαση μέσω αλλαγής στη σύνθεση των προσταγλανδινών από την προστακυκλίνη στη θρομβοξάνη. Τέλος, το σελήνιο προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα από τοξικά ανόργανα στοιχεία που εμπλέκονται στην αθηρογένεση, όπως ο υδράργυρος, το κάδμιο και το αρσενικό [235].

Όπως αναφέρθηκε, το σελήνιο, με τη μορφή σεληνοπρωτεϊνών, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα του κυττάρου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το σελήνιο μπορεί να αποφέρει οφέλη σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους, ακόμα και μολυσματικές ασθένειες. Σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, που χαρακτηρίζεται από αύξηση των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και χαμηλή ενδογενή αντιοξειδωτική ικανότητα, καθώς και ασθενείς με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης έχει φανεί ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων σεληνίου μειώνει τη θνησιμότητα και βελτιώνει τη τελική έκβαση, αντίστοιχα. Το σελήνιο μπορεί να αναστείλει την ενεργοποίηση του πυρηνικού NF-κB, ρυθμίζοντας τη γονιδιακή έκφραση των σεληνοπρωτεϊνών. Η ενεργοποίηση του συστήματος αυτού σχετίζεται με αυξημένη φλεγμονώδη απόκριση και παραγωγή IL-6 και TNF-α. Επιπλέον, η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής επαναφέρει τα εξαντλημένα επίπεδα σεληνίου στο ήπαρ και στον ορό, αυξάνοντας τη βιοσύνθεση σεληνοπρωτεϊνών, γεγονός που οδηγεί σε καταστολή της παραγωγής CRP και μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα σεληνίου σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα L-σελεκτίνης, η οποία σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με σήψη. Οι μηχανισμοί αυτοί θα μπορούσαν να εμπλέκονται στις ρυθμιστικές επιπτώσεις των αυξημένων επιπέδων σεληνίου στη φλεγμονώδη απόκριση [236].

Το σελήνιο επηρεάζει επίσης και τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Η έναρξη αθηρωματικών βλαβών αποκαλύπτει την ύπαρξη μιας προφλεγμονώδους κατάστασης, όπου τα

ενδοθηλιακά κύτταρα προσλαμβάνουν λευκοκύτταρα και προωθούν τη μετακίνησή τους κατά μήκος του ενδοθηλίου. Οι διαδικασίες αυτές απαιτούν την έκφραση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μορίων προσκόλλησης, ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης. Ένας ισχυρός επαγωγέας αυτών των μορίων είναι η κυτταροκίνη TNF- α . Υπάρχουν μελέτες που εξετάζουν κατά πόσο το σελήνιο μεταβάλλει την επαγόμενη από τις κυτταροκίνες έκφραση των μορίων προσκόλλησης. Πειράματα με επεξεργασμένα με σελήνιο ενδοθηλιακά κύτταρα, δείχνουν ότι το σελήνιο μειώνει την επαγόμενη από το TNF- α παραγωγή των μορίων προσκόλλησης και μάλιστα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και μειώνει το επίπεδο των αντίστοιχων mRNAs [237]. Αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων σεληνίου στο πλάσμα και ICAM-1 έχει παρατηρηθεί και σε διάφορες μελέτες, τόσο παρατήρησης, όσο και παρέμβασης [121].

3.9 Φαινολικές ενώσεις και συστηματική φλεγμονή

Χημικά ως πολυφαινολικές ενώσεις χαρακτηρίζονται οι ενώσεις με ένα τουλάχιστον βενζολικό δακτύλιο που περιέχει ομάδες υδροξυλίου. Οι πολυφαινόλες είναι συνήθη συστατικά των τροφίμων φυτικής προέλευσης. Οι κύριες κατηγορίες πολυφαινολών είναι τα φλαβονοειδή, τα φαινολικά οξέα, οι φαινολικές αλκοόλες, τα στυλβένια και οι λιγνάνες. Οι κύριες διαιτητικές πηγές τους είναι τα φρούτα, οι φυτικοί χυμοί φρούτων, το τσάι, ο καφές και το κόκκινο κρασί. Άλλες διαιτητικές πηγές πολυφαινολών είναι τα λαχανικά, τα δημητριακά, τα προϊόντα του κακάο (π.χ. η σοκολάτα) και τα όσπρια. Η πρόσληψη πολυφαινολών από τη διατροφή μπορεί να φτάσει το 1 g/ημέρα, ποσότητα πολύ υψηλότερη από αυτή άλλων τάξεων φυτοχημικών και γνωστών αντιοξειδωτικών της διατροφής [238].

Οι φαινολικές ενώσεις απαντώνται στα φυτικά τρόφιμα σε μία μεγάλη ποικιλία χημικών δομών, είτε στην ελεύθερη μορφή τους, είτε με τη μορφή γλυκοζιτών. Εξαιτίας της χημικής δομής τους εμφανίζουν κατά βάση αντιοξειδωτικές ιδιότητες και αυτός ήταν ο λόγος που οι ερευνητές άρχισαν να ερευνούν αν αυτή η αντιοξειδωτική τους δράση συνοδευόταν και από αντιφλεγμονώδη δράση, όπως και τελικά φάνηκε, αν και η αντιοξειδωτική τους δράση δεν είναι ο μόνος μηχανισμός μέσω του οποίου ασκούν την αντιφλεγμονώδη δράση τους [238].

Οι πολυφαινόλες ασκούν την αντιφλεγμονώδη δράση τους κυρίως μέσω δυο βασικών μηχανισμών: α) επίδραση σε οδούς που εξαρτώνται από το αραχιδονικό οξύ και β) επίδραση στη παραγωγή κυτταροκινών από τα βοηθητικά T ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Όσον αφορά τη κατηγορία που περιλαμβάνει μονοπάτια που εξαρτώνται από το αραχιδονικό οξύ, οι πολυφαινόλες δρουν εν μέρει σαν αντιοξειδωτικά αλλά και ως ρυθμιστές της έκφρασης

γονιδίων. Στα πλαίσια αυτά αναφέρεται αναστολή της κυκλοοξυγονάσης, αναστολή της λιποξυγονάσης και αναστολή της φωσφολιπάσης A2. Οι δράσεις αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα την εξασθένηση των μηχανισμών μεταγωγής σήματος που οδηγούν σε σύνθεση προφλεγμονωδών μορίων και μορίων προσκόλληση από τα μονοκύτταρα σε απόκριση διαφόρων φλεγμονωδών ερεθισμάτων [239].

Η ρεσβερατρόλη, μια από τις βασικές πολυφαινόλες που περιέχεται στα σταφύλια, άρα και στο κρασί, σχετίζεται με μειωμένη ενεργοποίηση του NF-κB. Η ίδια ερευνητική ομάδα αναφέρει μείωση της παραγωγής NO με προσθήκη ρεσβερατρόλης στα κύτταρα. Αυτό συμφωνεί και με τη παρατήρηση των Kang et al. που αναφέρουν μειωμένη έκφραση του mRNA της iNOS [239].

Η σοκολάτα και γενικά τα προϊόντα του κακάο περιέχουν σε υψηλά ποσά φλαβονόλες που ασκούν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση στο επίπεδο των κυττάρων. Η κατανάλωση ροφήματος κακάο έχει άμεση επίδραση στη διαθεσιμότητα του NO και στη σωστή λειτουργία του ενδοθηλίου, μειώνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, IL-2) από τα μονοκύτταρα ενώ παράλληλα ενεργοποιεί τη σύνθεση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-4 και ο TGFβ. Ο μηχανισμός μέσω των οποίων ασκούνται αυτές οι δράσεις είναι η αναστολή της δράσης του NF-κB, είτε μέσω αναστολής των μηχανισμών μεταγωγής σήματος που οδηγούν στην ενεργοποίησή του, είτε μέσω παρεμπόδισης της σύνδεσης του στο DNA [240, 241].

Οι φαινολικές ενώσεις του ελαιολάδου (τυροσόλη, υδροξυτυροσόλη, ολεωρωπαίνη) ενσωματώνονται στην LDL εμποδίζοντας την οξείδωση της και συνεπώς την ικανότητα της να ενεργοποιεί την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Επίσης, μειώνουν την παραγωγή εικοσανοειδών, αυξάνουν τη σύνθεση NO μέσω επαγωγής της iNOS, την έκφραση μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1, E-σελεκτίνη) μέσω αναστολής των μεταγραφικών παραγόντων NF-κB και AP-1 [242].

3.10 Συνδιαστική αξιολόγηση θρεπτικών συστατικών και διατροφικών προτύπων

Ο προσδιορισμός βιολογικά δραστικών συστατικών στα τρόφιμα μπορεί να συμβάλει στην ερμηνεία των επιδράσεων των τροφίμων στην υγεία. Ωστόσο, οι πληροφορίες που αντλούνται από μελέτες που εξετάζουν τη δράση μεμονωμένων συστατικών δεν είναι πλήρεις και μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένα συμπεράσματα. Αντίθετα, η συνέργεια των επιμέρους συστατικών σε ένα τρόφιμο, καθώς και ο συνδυασμός των επιμέρους τροφίμων στα διάφορα

διατροφικά πρότυπα ερμηνεύει, συχνά, τη συσχέτιση ανάμεσα στη διατροφή, την υγεία και τα χρόνια νοσήματα. Επομένως, για τη σαφέστερη κατανόηση της επίδρασης της διατροφής στην υγεία, απαιτείται η μελέτη των τροφίμων παράλληλα με τα επιμέρους συστατικά αυτών, για τα οποία υπάρχει υποψία ότι διαθέτουν βιολογική δραστικότητα, καθώς και της επίδρασης των επιμέρους τροφίμων στα πλαίσια ενός διατροφικού προτύπου

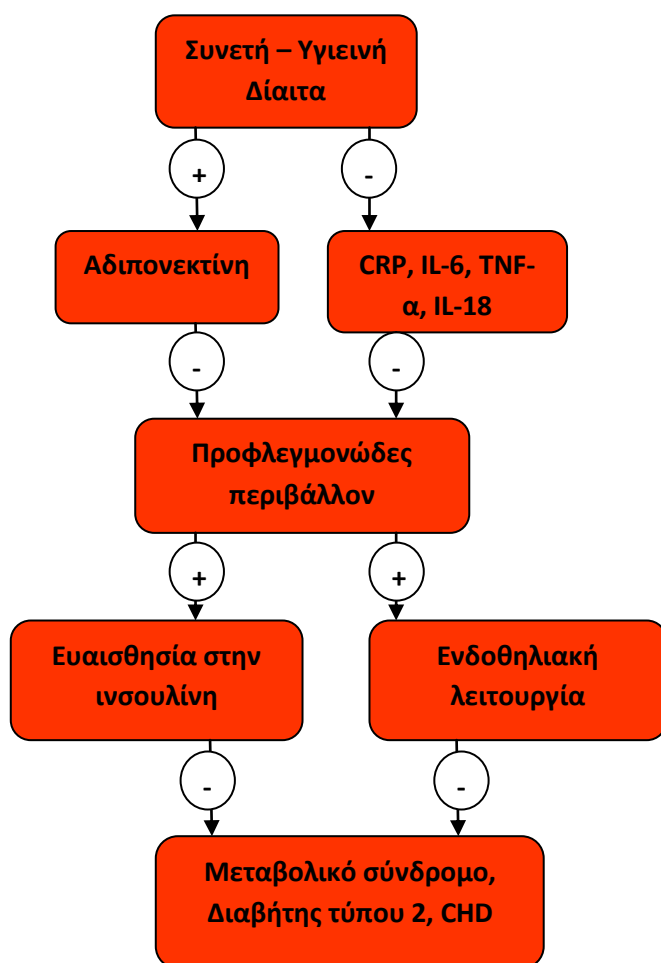
3.10.1 Διατροφικά πρότυπα και συστηματική φλεγμονή [156, 244, 245]

Είναι φανερό πως διατροφικά πρότυπα ικανά να συνδυάζουν την κατανάλωση τροφίμων με τις παραπάνω ευεργετικές ιδιότητες για τη συστηματική φλεγμονή θα μπορούσαν να δράσουν προληπτικά και προστατευτικά έναντι αυτής αλλά και έναντι χρόνιων παθήσεων, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και ο διαβήτης, στις οποίες η συστηματική φλεγμονή αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα. Σύμφωνα με τους διεθνείς οργανισμούς υγείας μία τέτοια συνετή δίαιτα (prudent diet) χαρακτηρίζεται από την υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, οσπρίων και μη επεξεργασμένων δημητριακών (αυξημένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών, φαινολικών ενώσεων, φυτικών ινών και τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη) και αυξημένη κατανάλωση πουλερικών και ψαριών σε σχέση με το κόκκινο κρέας (αύξηση του λόγου ω-3/ω-6 λιπαρών οξέων, μείωση πρόσληψης χοληστερόλης και κορεσμένου λίπους).

Στον αντίποδα υπάρχει η Δυτικού τύπου δίαιτα που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (γλυκά, αμυλούχα τρόφιμα όπως πατάτες, μακαρόνια, ρύζι και επεξεργασμένα δημητριακά). Δίαιτες αυτής της μορφής, όπου χαρακτηρίζονται από υψηλή κατανάλωση αμύλου, ζάχαρης, κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων και είναι φτωχές σε φυσικά αντιοξειδωτικά και φυτικές ίνες που προέρχονται από φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής άλεσης μπορούν να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως φαίνεται από την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την μειωμένη έκφραση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών. Αυτή η ανισορροπία θέτει τον οργανισμό σε μια μόνιμη προφλεγμονώδη κατάσταση, κάνοντας το άτομο περισσότερο ευπαθή στην εμφάνιση χρόνιων παθήσεων. Όλες οι διατροφικές στρατηγικές που έχουν χρησιμοποιηθεί έως σήμερα για μείωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σχετίζονται με μείωση της συστηματικής φλεγμονής, η οποία εξηγεί εν μέρει τη παθογένεια της νόσου, τουλάχιστον σε αγγειακό επίπεδο.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προσκόλληση σε μία συνετή δίαιτα με τα παραπάνω χαρακτηριστικά σχετίζεται με μικρότερες συγκεντρώσεις CRP και E-

σελεκτίνης στο πλάσμα ενώ μία δυτικού τύπου διαίτα χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα CRP, E-σελεκτίνης, sICAM-1 και sVCAM-1 και με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση διαβήτη τύπου II και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επίσης, η αυξημένη συχνότητα πρόσληψης φρούτων και λαχανικών έχει σχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα CRP και ομοκυστεΐνης σε ηλικιωμένους. Το πόσο σημαντική είναι επίδραση της διαίτας στη συστηματική φλεγμονή φαίνεται και από το γεγονός ότι διατροφική παρέμβαση σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς με μία ευεργετική για τη φλεγμονή διαίτα μείωσε τα επίπεδα της CRP κατά 28%, ποσοστό που είναι συγκρίσιμο με την επίδραση που είχαν οι στατίνες (33%) στους ίδιους ασθενείς.



Εικόνα 3.5: Συνετά – υγιεινά διατροφικά πρότυπα οδηγούν σε μείωση της συστηματικής φλεγμονής, μειώνοντας έτσι τη συχνότητα χρόνιων ασθενειών [245].

3.10.2 Μεσογειακή Διατροφή [245, 246]

Το μοντέλο της Μεσογειακής Δίαιτας, το οποίο βασίζεται στις διατροφικές παραδόσεις της Κρήτης και της Νοτίου Ιταλίας, είναι ένα διατροφικό πρότυπο με χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά που προτείνονται από τους διεθνείς οργανισμούς και η ευεργετική της δράση έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων και του καρκίνου έχει αποδειχτεί από πλήθος επιδημιολογικών μελετών. Η Μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από την κατανάλωση άφθονων φυτικών τροφίμων (φρούτα, λαχανικά, ψωμί, δημητριακά, πατάτες, μπιζέλια, καρποί, σπόροι), ελάχιστα επεξεργασμένων, εποχιακών και τοπικά παραγόμενων τροφίμων, ελαιόλαδου (ως κύρια πηγή λίπους), γαλακτοκομικών προϊόντων (κυρίως τυριού και γιαουρτιού) σε χαμηλή με μέτρια ποσότητα, ψαριών και πουλερικών σε χαμηλή με μέτρια ποσότητα, μέχρι 4 αυγών την εβδομάδα, κόκκινου κρέατος σπανίως και κρασιού σε χαμηλή με μέτρια ποσότητα μαζί με τα γεύματα.

Όπως φαίνεται η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή συγκεντρώνει πολλούς από τους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω (ω3 λιπαρά οξέα, αντιοξειδωτικά, διαιτητικές ίνες κ.λπ.) και είναι εύκολο να γίνει η υπόθεση ότι τα ευεργετικά αποτελέσματά της όσον αφορά της χρόνιες εκφυλιστικές ασθένειες, εν μέρει οφείλονται στη δυνατότητά της να ρυθμίζει τη συστηματική φλεγμονή, επιδρώντας στους μηχανισμούς φλεγμονής. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη υιοθέτηση της Μεσογειακής Δίαιτας σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα CRP, IL-6, E-σελεκτίνης, sICAM-1 και αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης [247, 248]. Η υπεροχή της Μεσογειακής Δίαιτας ακόμα και έναντι παρόμοια ευεργετικών διατροφικών μοντέλων φαίνεται και από μελέτη διατροφικής παρέμβασης σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο σύμφωνα με την οποία παρατηρήθηκε πολύ μεγαλύτερη μείωση φλεγμονωδών δεικτών (IL-6, IL-7, IL-18, CRP) στους ασθενείς που ακολούθησαν το πρότυπο της Μεσογειακής δίαιτας έναντι αυτών που ακολούθησαν μία τυπικά προτεινόμενη ευεργετική για καρδιαγγειακά νοσήματα δίαιτα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της μελέτης που διεξήχθη ήταν να εξετάσει κατά πόσο ένα τρίμηνο συμβουλευτικό πρόγραμμα για την διατροφή και τον τρόπο ζωής, μόνο του ή σε συνδυασμό με την χρήση γάλατος εμπλουτισμένο με φυτοστερόλες, ω-3, ω-6 λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικές βιταμίνες, έχει κάποια επίδραση στο βαθμό συστηματικής φλεγμονής υπερλιπιδαιμικών ασθενών, όπως αυτός εκτιμάται από τις μεταβολές στα επίπεδα ενός κλασσικού δείκτη συστηματικής φλεγμονής, της CRP και του ολικού αριθμού λευκοκυττάρων (WBC). Επιπλέον σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να βρεθεί κατά πόσο οι αλλαγές που πιθανόν σημειώθηκαν στους παραπάνω δείκτες μετά το πέρας της παρέμβασης αυτής μπορούν να συσχετιστούν με τις αντίστοιχες αλλαγές που παρατηρήθηκαν στους διάφορους ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς δείκτες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Πρωτόκολλο παρέμβασης

5.1.1 Ομάδες παρέμβασης

Η στρατολόγηση των ατόμων ξεκίνησε τον Νοέμβριο του 2008. Οι εξετάσεις διαλογής έγιναν σε 340 άτομα. Στο αρχικό screening συλλέχθηκαν πληροφορίες που αφορούσαν το ιατρικό ιστορικό, τη δημογραφική κατάσταση, τη φυσική δραστηριότητα, τις διατροφικές, καπνιστικές συνήθειες, τις μετρήσεις σωματικού βάρους, ύψους, αρτηριακής πίεσης καθώς και τον προσδιορισμό της ολικής χοληστερόλης, γλυκόζης, τριγλυκεριδίων σε φλεβικό αίμα χρησιμοποιώντας Accutrend® GCT (Roche Diagnostics, Athens). 150 εθελοντές συμμετείχαν σε δεύτερο screening που υποβλήθηκαν σε πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, εκ των οποίων οι 118 πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Τα άτομα επιλέχθηκαν με βάση τα παρακάτω περιληπτικά κριτήρια: ηλικία 40-60 ετών, BMI<31kg/m², ολική χοληστερόλη>200mg/dl, καμία φαρμακευτική αγωγή για την μείωση των λιπιδίων πλάσματος, μη ύπαρξη διαβήτη, φυσιολογική λειτουργία θυρεοειδούς και καμία μεταβολική δυσλειτουργία εκτός από την υπερλιπιδαιμία, καμία φαρμακευτική αγωγή η οποία μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό των λιποειδών και μη ύπαρξη ανάγκης για τέτοια φαρμακευτική αγωγή. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου και όλα τα άτομα έδωσαν γραπτή συγκατάθεση.

Κατά την έναρξη της παρέμβασης, 10 άτομα αποχώρησαν από τη μελέτη λόγω έναρξης φαρμακευτικής αγωγής για τη ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας ή για άλλους λόγους. Το τελικό δείγμα (108 άτομα με ήπια υπερχοληστερολαιμία, 40-60 ετών) διαιρέθηκε τυχαία σε 3 ομάδες, ανάλογα με το είδος της παρέμβασης που έλαβε, οι οποίες είναι:

A. Η ομάδα διατροφικής παρέμβασης πειραματικού προϊόντος (PhG, 40 άτομα), η οποία θα συμμετείχε σε 7 εβδομαδιαίες συνεδρίες επικεντρωμένες σε θέματα διατροφικής συμπεριφοράς και σωματικής άσκησης. Επίσης, το προτεινόμενο διαιτητικό σχήμα ήταν εναρμονισμένο με τις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής. Τέλος, χορηγήθηκε εμπλουτισμένο γάλα από το οποίο οι συμμετέχοντες σε αυτήν ομάδα έπρεπε να καταναλώνουν 3 μερίδες

ημερησίως (συνολικά 500 mL γάλακτος ημερησίως). Τα συστατικά με τα οποία έχει εμπλουτιστεί το συγκεκριμένο γάλα αναγράφονται στον πίνακα 5.1.

Β. Η ομάδα διατροφικής παρέμβασης εικονικού προϊόντος (PG, 39 άτομα), η οποία θα συμμετείχε στις 7 εβδομαδιαίες συνεδρίες που προαναφέρθηκαν, θα ακολουθούσε το ίδιο διαιτητικό σχήμα με την προηγούμενη ομάδα, αλλά θα κατανάλωνε 3 μερίδες συμβατικού γάλακτος ημερησίως.

Γ. Η ομάδα ελέγχου (CG, 29 άτομα) στην οποία δόθηκε φυλλάδιο με γενικές συμβουλές σε θέματα διατροφής και άσκησης για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, χωρίς να πραγματοποιηθεί καμία άλλη παρέμβαση.

Από τα άτομα που εντάχθηκαν στις παραπάνω ομάδες, 95 (PhG.: n=33, PG: n=31, CG: n=31) ολοκλήρωσαν την παρέμβαση που είχε διάρκεια 3 μηνών (Φεβρουάριος – Απρίλιο).

5.1.2 Προϊόν

Στην κλινική αυτή μελέτη, το γάλα το οποίο δόθηκε στους εθελοντές ήταν εμπλουτισμένο με τα παρακάτω συστατικά:

Συστατικά	250ml γάλα	%RDA 250ml	100ml γάλα	%RDA 100ml	RDAs	Μονάδα
Φυτοστερόλες	0,83		0,33			g
Πολυακόρεστα λ.ο.	0,8		0,33			g
➤ Λινολεϊκό οξύ	0,7	6,36%	0,3	2,7%	11 (DRIs)	g
➤ Λινολενικό οξύ	0,1	9,09%	0,03	2,27%	1,1 (DRIs)	g
Μαγνήσιο	36,6	12,2%	14,6	4,9%	300	mg
Σελήνιο	41,2		16,5		55 (DRIs)	μg
Βιτ Α	185,1	23,1%	74	9,3%	800	μg
Βιτ C	66,3	110,4%	26,5	44,2%	60	mg
Βιτ E	13,1	131,3%	5,3	52,5%	10	mg
Βιτ B₆	4,2	208,4%	1,7	83,3%	2	mg
Βιτ B₁₂	4,2	420,9%	1,7	168,4%	1	μg
Φυλλικό οξύ	166,9	83,4%	66,7	33,4%	200	μg

Πίνακας 5.1: Συστατικά που προστέθηκαν στο γάλα που χορηγήθηκε στην πειραματική ομάδα.

5.1.3 Διατροφικές συνεδρίες

Οι διατροφικές συνεδρίες βασίστηκαν στο “Μοντέλο Πίστης Υγείας” και το “Υπερθεωρητικό μοντέλο και Στάδια της Ζωής” .

Αρ. Συνεδρίας	Αναλυτικό Περιεχόμενο Συνεδριών
4^η εβδομάδα Φεβρουαρίου	• Τι είναι η καρδιαγγειακή νόσος; • Επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου • Τρόποι για να μειώσεις τους παράγοντες κινδύνου
1^η εβδομάδα Μαρτίου	• Οδηγίες για ισορροπημένη διατροφή. • Μακροθρεπτικά συστατικά (γενική εισαγωγή) • Ομάδες τροφίμων
2^η εβδομάδα Μαρτίου	• Ημερήσιες Ενεργειακές Ανάγκες • Σχεδιασμός γευμάτων
3^η εβδομάδα Μαρτίου	• Οδηγίες για ισορροπημένη διατροφή. • Εστίαση στα λιπίδια (κορεσμένα, PUFA, MUFA) • Νηστεία (οφέλη, υγιεινές επιλογές).
2^η εβδομάδα Απριλίου	• Οδηγίες για Φυσική Δραστηριότητα (ένταση και διάρκεια). • Ισορροπημένο εβδομαδιαίο διαιτητικό πλάνο για άνδρες και Γυναίκες
4^η εβδομάδα Απριλίου	• Ετικέτες τροφίμων • Συντηρητικά
2^η εβδομάδα Μαΐου	• Ανασκόπηση

Πίνακας 5.2: Διατροφικές συνεδρίες

5.1.4 Μετρήσεις

Κατά τη διάρκεια της μελέτης έγιναν οι παρακάτω μετρήσεις:

Κατά την φάση διαλογής(screening): α) ιατρικό ιστορικό β) αρτηριακή πίεση γ) βάρος και ύψος δ) ολική χοληστερόλη, γλυκόζη, τριγλυκερίδια

Κατά την έναρξη της παρέμβασης (baseline), την 4^η εβδομάδα (follow up 1) και την 8^η εβδομάδα (follow up 2):

α) Προσδιορισμός αιματολογικών-βιοχημικών δεικτών

- Γενική αίματος
- Δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου: Ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, ομοκυστεΐνη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), απολιποπρωτεΐνη A-1, απολιποπρωτεΐνη B
- Lp-PLA₂
- Δείκτες οξειδωσης / αντιοξειδωτικής ικανότητας: Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (Total Antioxidant Capacity, TAC και μηλονυλοδιαλδεύδη, TABRS)
- Αντιοξειδωτικές βιταμίνες: α-τοκοφερόλη, βιταμίνη A, βιταμίνη C
- Λοιπές βιταμίνες: φυλλικό οξύ, βιταμίνη B6, βιταμίνη B12
- Ηλεκτρολύτες: Κάλιο, Νάτριο
- Ηπατικά ένζυμα: Γλουταμινική-οξαλοξεϊκή τρανσαμινάση ορού (SGOT), Γλουταμινική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (SGPT), Ολική αλκαλική φωσφατάση (ALP)
- Κρεατίνη
- Ορμόνες θυροειδούς: T3, T4 και TSH

β) Ανθρωπομετρία και αξιολόγηση σύστασης σώματος

Μέτρηση σωματικού βάρους, ύψους, περιφερειών μέσης και ισχίου, καθώς και δερματοπτυχών. Ανάλυση Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (BIA).

γ) Διαιτητική αξιολόγηση

Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών και διαιτητικής πρόσληψης με ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και χρήση ανακλήσεων 24ώρου.

δ) Αξιολόγηση επιπέδων φυσικής δραστηριότητας

Αξιολόγηση επιπέδων φυσικής δραστηριότητας με τη χρήση ερωτηματολογίων ή/και δραστηριογράφων/επιταχυνσιομέτρων.

ε) Μέτρηση αρτηριακής πίεσης.

στ) Κλινική εξέταση

5.2 Μέθοδοι και εργαλεία εκτίμησης των αποτελεσμάτων

5.2.1 Ανθρωπομετρικές Μετρήσεις

Το βάρος του σώματος καταγράφεται στο πλησιέστερο 0.1kg με ψηφιακό ζυγό (Seca, Hamburg) και το ύψος μετράται στο πλησιέστερο 0,5cm με εμπορικό αναστημόμετρο (Leicester Height Measure; CMS Instruments, Oxford), ο ρουχισμός είναι ο ελάχιστος δυνατός και χωρίς παπούτσια. Από την μέτρηση του ύψους και του βάρους προκύπτει ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) με έναν απλό υπολογισμό σύμφωνα με τον τύπο:

$$\Delta M \Sigma = \frac{\text{βάρος (kg)}}{\text{ύψος (m)}^2}$$

Η περιφέρεια μέσης και περιφέρεια ισχύων καταγράφεται στο πλησιέστερο 0.1cm με τη χρήση πλαστικής μεζούρας στο ύψος του ομφαλού και στο ύψος του μεγάλου τροχαντήρα και της ηβικής σύμφυσης, αντίστοιχα. Το ποσοστό σωματικού λίπους μετρήθηκε με την Ανάλυση της Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (BIA).

5.2.2 Διατροφική Αξιολόγηση

Οι διατροφικές πληροφορίες συλλέχθηκαν με μία τριήμερη ανάκληση 24ώρου που έγινε στους εθελοντές (2 καθημερινές και 1 ημέρα από το Σαββατοκύριακο). Όλοι οι συνεντευκτές ήταν εκπαιδευμένοι να ελαχιστοποιούν τις επιδράσεις των ερωτώμενων. Στους συμμετέχοντες ζητήθηκε να ανακαλέσουν το είδος και την ποσότητα των τροφίμων και ποτών που κατανάλωσαν κατά τη διάρκεια της προηγούμενης μέρας κατά χρονολογική σειρά. Για τη βελτίωση της ακρίβειας στην περιγραφή των τροφίμων και των μερίδων τους, χρησιμοποιήθηκαν οικιακά σκεύη (π.χ. φλιτζάνια, κουτάλια), καθώς και χάρτινα προπλάσματα τροφίμων (Western Dairy Council, Thornton, CO) κατά τη διάρκεια της συνέντευξης για τον ορισμό των ποσοτήτων που θεωρούνται ως ένα ισοδύναμο. Τα στοιχεία της διατροφικής τους πρόσληψης αναλύθηκαν με το Nutritionist V diet analysis λογισμικό (version 2.1; First Databank, San Bruno, CA), το οποίο περιελάμβανε πίνακες συστάσεως από Ελληνικά τρόφιμα και συνταγές, καθώς και εμπορικές συσκευασίες τροφίμων που έχουν χημική ανάλυση και κυκλοφορούν στην Ελλάδα.

5.2.3. Εκτίμηση Φυσικής Δραστηριότητας

Η φυσική δραστηριότητα εκτιμήθηκε με ένα τριήμερο ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας. Οι συμμετέχοντες κατέγραφαν το χρόνο που δαπανούσαν σε ποικίλες φυσικές δραστηριότητες κατά τη διάρκεια 2 καθημερινών και 1 ημέρας από το Σαββατοκύριακο. Το ερωτηματολόγιο ταξινομούσε τις όλες τις δραστηριότητες (δουλειά, σπορ, ελεύθερος χρόνος) σε 4 κατηγορίες με βάση τη μέση ένταση σε σχέση με την επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ο σκοπός του ερωτηματολογίου ήταν η καταγραφή της εβδομαδιαίας συχνότητας και διάρκειας αυτών των δραστηριοτήτων.

5.2.4. Αιμοληψία και Βιοχημικές Αναλύσεις

Η αιμοληψία έγινε πρωινές ώρες μετά από 12ωρη νηστεία των εθελοντών. Από κάθε εθελοντή ελήφθησαν 25 ml ολικού αίματος, τα οποία τοποθετήθηκαν σε φιαλίδια χωρίς EDTA. Τα δείγματα διατηρήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου για 2 περίπου ώρες, για μπορέσουν να πήξουν. Ο όρος διαχωρίστηκε με φυγοκέντρηση στις 4000 στροφές επί 10 λεπτά σε θερμοκρασία 4°C (Universal 32R centrifuge; Hettich Laboratories, Tuttlingen). Στη συνέχεια, τα δείγματα ορού και πλάσματος τοποθετήθηκαν σε πλαστικά Eppendorf των 1,5ml και αποθηκεύτηκαν σε θερμοκρασία -80 °C έως την ημέρα περαιτέρω ανάλυσης.

Ο προσδιορισμός γλυκόζης, ολικής και HDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων πλάσματος πραγματοποιήθηκε με φωτομετρική μέθοδο. Η Απολιποπρωτεΐνη Α και Β προσδιορίστηκαν με ανοσονεφελομετρική μέθοδο (χημειοφωταύγεια). Όλες οι αναλύσεις έγιναν με τον αυτόματο αναλυτή και με τη χρήση εμπορικών ενζυμικών αντιδραστηρίων (Roche/Hitachi modular system P.800 module). Ο προσδιορισμός της LDL χοληστερόλης έγινε με την εξίσωση Friedewald ($LDL = \text{Ολική χοληστερόλη} - (HDL + \text{Τριγλυκερίδια}/5)$) και της VLDL χοληστερόλης υπολογίστηκε από την αφαίρεση της ολικής χοληστερόλης. Το μοντέλο αξιολόγησης της ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR) υπολογίστηκε από τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας (Matthews Diabetologia 1985).

Τα WBC και η CRP μετρήθηκαν σε ιδιωτικό διαγνωστικό κέντρο με τη βοήθεια αυτόματου αιματολογικού αναλυτή και ανοσονεφελομετρικής μεθόδου αντίστοιχα.

5.3 Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση. Οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες ή σχετικές (%) συχνότητες. Ο έλεγχος T-Test (Independent sample T-Test) χρησιμοποιήθηκε για να καθοριστεί αν οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλλων ήταν στατιστικά σημαντικές. Οι διαφορές στα χαρακτηριστικά των υποκειμένων της μελέτης κατά την έναρξη της παρέμβασης μεταξύ των τριών ομάδων εκτιμήθηκαν με την Ανάλυση της Διακύμανσης (one-way ANOVA). Οι συσχετίσεις μεταξύ των δύο υπό μελέτη δεικτών (CRP και WBC) και συνεχών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson r. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για να ελεγχθεί η ύπαρξη γραμμικής συσχέτισης ανάμεσα στη CRP και στο WBC και διάφορους ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς δείκτες, ελέγχοντας για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η Ανάλυση της Διακύμανσης Πολλαπλών Μετρήσεων (Repeated measures ANOVA), ούτως ώστε να καθοριστεί η σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ των τριών ομάδων, αναφορικά με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις υπό μελέτη μεταβλητές από την αρχή της παρέμβασης, στον ένα μήνα μετά την έναρξη της παρέμβασης (follow up 1) και στους τρεις μήνες μετά την έναρξη της παρέμβασης (follow up 2). Η ίδια ανάλυση χρησιμοποιήθηκε επίσης για να εκτιμηθεί η σημαντικότητα των διαφορών στις μέσες τιμές μεταξύ των τριών ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή μετρήσεων (Δηλαδή baseline, F1, F2), αλλά και η σημαντικότητα των μεταβολών που παρατηρήθηκαν εντός της κάθε ομάδας (Δηλαδή εντός του control, του placebo και του intervention) κατά τους 1 και 3 μήνες παρέμβασης, αντίστοιχα. Εξαιτίας των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni, προκειμένου να γίνει διόρθωση του σφάλματος τύπου I ώστε να προσεγγίζει το επίπεδο σημαντικότητας που έχει οριστεί για τους στατιστικούς ελέγχους αυτής της μελέτης. Οι έλεγχοι μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του κριτηρίου χ^2 . Όλες οι αναφερόμενες τιμές πιθανοτήτων (p) βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους και συγκρίνονται στο επίπεδο σημαντικότητας του 5%. Για όλους τους στατιστικούς υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS έκδοση 13.0 (Statistical Package for social sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε 90 συμμετέχοντες που συμμετείχαν σε όλη τη διάρκεια της παρέμβασης και εμφάνισαν τη μεγαλύτερη προσκόλληση σε αυτήν. Η κατανομή τους ως προς το φύλο και το είδος της παρέμβασης παρουσιάζεται στο πίνακα 6.1.

Πίνακας 6.1. Κατανομή του δείγματος (n=90) ως προς το φύλο και το είδος της παρέμβασης

	ΦΥΛΟ		ΣΥΝΟΛΟ
	Άνδρες	Γυναίκες	
ΕΙΔΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ			
Έλεγχος	16	13	29
Συμβατικό γάλα	17	12	29
Εμπλουτισμένο γάλα	14	18	32
ΣΥΝΟΛΟ	47	43	90

6.1. Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού κατά την έναρξη της μελέτης

Στον Πίνακα 6.2 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές $\pm$ τ.α βασικών δημογραφικών, ανθρωπομετρικών δεικτών του πληθυσμού που προέκυψαν από το δείγμα στην αρχή της παρέμβασης (baseline).

Πίνακας 6.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού στην αρχή της παρέμβασης

Ανθρωπομετρικοί δείκτες	Σύνολο <i>Μέσος όρος ± ΤΑ</i>	Γυναίκες <i>Μέσος όρος ± ΤΑ</i>	Άνδρες <i>Μέσος όρος ± ΤΑ</i>	P-value
Ηλικία (έτη)	49,7±8,7 (n=90)	51,8±8,8 (n=43)	47,2±7,9 (n=47)	0,008**
Βάρος (kg)	78,2±13,4 (n=90)	69,0±8,9 (n=43)	86,7±11,0 (n=47)	0,000***
ΔΜΣ (kg/m ²)	28,2±3,5 (n=90)	27,2±3,9 (n=43)	29,1±2,8 (n=47)	0,007**
Περιφέρεια μέσης (cm)	90,9±11,5 (n=90)	83,3±10,2 (n=43)	97,9±7,1 (n=47)	0,000***
% ποσοστό λίπους σώματος	39,3±6,0 (n=88)	42,2±6,3 (n=42)	36,7±4,2 (n=46)	0,000***
ΣΑΠ (mmHg)	131,3±16,2 (n=90)	125,3±15,8 (n=43)	136,9±14,5 (n=47)	0,000***
ΔΑΠ (mmHg)	82,2±10,5 (n=90)	80,1±11,4 (n=43)	84,0±9,3 (n=47)	0,078

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Επιπλέον, ο Πίνακας 6.3 εμπεριέχει βασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού ως μέσες τιμές ± τ.α που προέκυψαν από το δείγμα στην αρχή της παρέμβασης (baseline).

Πίνακας 6.3 Βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού στην αρχή της παρέμβασης (baseline)

Βιοχημικοί δείκτες	Σύνολο <i>Μέσος όρος ± ΤΑ</i>	Γυναίκες <i>Μέσος όρος ± ΤΑ</i>	Άνδρες <i>Μέσος όρος ± ΤΑ</i>	P-value
Γλυκόζη αίματος (mg/dL)	97,0±10,0 (n=90)	97,2±10,4 (n=43)	96,8±9,6 (n=47)	0,859
Ινσουλίνη(μUI/mL)	10,6±4,8 (n=90)	9,8±4,7 (n=43)	11,3±4,7 (n=47)	0,128
Ομοκυστεΐνη(μmol/L)	12,1±2,9 (n=90)	10,4±2,2 (n=43)	13,7±2,7 (n=47)	0,000***
TAC(nmol/μL)	50,7±3,6 (n=88)	50,6±3,5 (n=42)	50,8±3,7 (n=46)	0,834
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	253,0±31,6 (n=90)	256,4±32,8 (n=43)	249,9±30,5 (n=47)	0,326
Ολική χοληστερόλη/HDL-C	4,9±1,6 (n=90)	4,3±1,5 (n=43)	5,5±1,6 (n=47)	0,000***
LDL-C (mg/dL)	172,9±29,9 (n=90)	170,1±30,4 (n=43)	175,4±29,5 (n=47)	0,407
HDL-C (mg/dL)	55,7±16,3 (n=90)	63,6±15,0 (n=43)	48,4±13,9 (n=47)	0,000***
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	121,7±47,7 (n=90)	113,0±46,4 (n=43)	129,7±48,1 (n=47)	0,099
apoA (mg/dL)	170,9±29,5 (n=90)	183,9±25,7 (n=43)	159,0±28,0 (n=47)	0,000***
apoB (mg/dL)	118,3±21,9 (n=90)	112,9±21,1 (n=43)	123,3±21,7 (n=47)	0,024*
β – καροτένιο(mg/dL)	38,2±20,2 (n=90)	43,0±21,4 (n=43)	33,8±18,3 (n=47)	0,031*
B ₁₂ (pg/mL)	420,5±131,7 (n=90)	449,1±132,1 (n=43)	394,3±127,2 (n=47)	0,048*
Φυλλικό οξύ(ng/mL)	8,3±3,0 (n=90)	9,8±3,3 (n=43)	7,0±1,9 (n=47)	0,000***

TBARS (nmol/100μL)	0,142±0,106 (n=77)	0,109±0,033 (n=37)	0,172±0,138 (n=40)	0,009**
LpPLA₂(nmol/min/mL)	28,7±7,5 (n=90)	25,2±6,3 (n=43)	31,8±7,3 (n=47)	0,000***
CRP(mg/L)	2,73±2,58 (n=90)	2,58±2,26 (n=43)	2,88±2,86 (n=47)	0,582
WBC(cells*10⁶/mL)	6,28±1,67 (n=86)	5,78±1,45 (n=42)	6,76±1,75 (n=44)	0,006**

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Όπως φαίνεται από τους παραπάνω Πίνακες (6.2, 6.3), ο πληθυσμός που συμμετείχε στην παρέμβαση, έχει αυξημένο ΔΜΣ, γύρω στο 28 Kg/m² (είναι συνεπώς υπέρβαρος), αυξημένη περιφέρεια μέσης και αυξημένο % ποσοστό σωματικού λίπους. Όπως θα το περιμέναμε, εφόσον αυτό ήταν το βασικό κριτήριο επιλογής του, ο πληθυσμός είναι υπερχοληστερολαιμικός με αυξημένη ολική και LDL χοληστερόλη (>200mg/dL και >160mg/dL αντίστοιχα), ενώ η HDL είναι οριακά χαμηλή (<60 mg/dL). Όσον αφορά τις υπόλοιπες βιοχημικές αναλύσεις, φαίνονται να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Ο πληθυσμός μας είναι δηλαδή νορμογλυκαιμικός και έχει φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Παράλληλα, παρατηρούμε ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών, τόσο στα ανθρωπομετρικά (ηλικία, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, %ποσοστό σωματικού λίπους), όσο και στα βιοχημικά χαρακτηριστικά (ΣΑΠ, ΔΑΠ, Ολική χοληστερόλη/HDL-C, HDL, Apo-A, Apo-B, Ομοκυστεΐνη, B12). Η διαφορά του WBC ανάμεσα στα 2 φύλα, είναι επίσης στατιστικά σημαντική, με τους άνδρες να εμφανίζουν πιο αυξημένα επίπεδα σε σύγκριση με αυτά των γυναικών, ενώ τα επίπεδα της CRP είναι παρόμοια μεταξύ των δύο φύλων, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές.

6.2 Διαφορές στα χαρακτηριστικά των τριών ομάδων παρέμβασης κατά την έναρξη της παρέμβασης

Τα αρχικά χαρακτηριστικά των 90 υποκειμένων που συμμετείχαν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης συνοψίζονται στους Πίνακες 6.4 και 6.5. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτών των πινάκων δε παρατηρήθηκαν διαφορές σε βιοχημικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ των τριών υπό-εξέταση ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης, υποδεικνύοντας έτσι μία ομοιογένεια μεταξύ των υποκειμένων στις τρεις ομάδες πριν την έναρξη της παρέμβασης.

Πίνακας 6.4 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων παρέμβασης στην αρχή της παρέμβασης (baseline).

	Control <i>Μέσος όρος $\pm$ TA</i> N	Placebo <i>Μέσος όρος $\pm$ TA</i> n	Intervention <i>Μέσος όρος $\pm$ TA</i> N	P-value
N	29	29	32	0,204
Ηλικία (έτη)	50,1 $\pm$ 8,3 29	47,5 $\pm$ 8,7 29	51,3 $\pm$ 8,9 32	0,244
Βάρος (kg)	77,2 $\pm$ 15,8 29	80,5 $\pm$ 12,3 29	77,1 $\pm$ 12,1 32	0,552
ΔΜΣ (kg/m²)	27,9 $\pm$ 3,7 29	28,8 $\pm$ 3,4 29	27,9 $\pm$ 3,4 32	0,513
Περιφέρεια μέσης (cm)	90,3 $\pm$ 13,3 29	93,1 $\pm$ 9,8 29	89,4 $\pm$ 11,4 32	0,438
% ποσοστό λίπους σώματος	38,0 $\pm$ 5,9 29	39,2 $\pm$ 6,4 28	40,7 $\pm$ 5,7 31	0,223
ΣΑΠ (mmHg)	128,1 $\pm$ 16,7 29	136,3 $\pm$ 15,7 29	129,7 $\pm$ 15,5 32	0,117
ΔΑΠ (mmHg)	79,7 $\pm$ 8,8 29	84,4 $\pm$ 10,9 29	82,3 $\pm$ 11,2 32	0,220

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Πίνακας 6.5 Βιοχημικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων παρέμβασης στην αρχή της παρέμβασης (baseline).

	Control <i>Μέσος όρος $\pm$ TA</i> N	Placebo <i>Μέσος όρος $\pm$ TA</i> n	Intervention <i>Μέσος όρος $\pm$ TA</i> n	P-value
n	29	29	32	0,204
LpPLA₂(nmol/min/mL)	28,91 $\pm$ 6,88 29	28,34 $\pm$ 8,18 29	28,70 $\pm$ 7,74 32	0,960
TAC(nmol/μL)	2,50 $\pm$ 3,03 29	2,89 $\pm$ 2,34 29	2,81 $\pm$ 2,41 32	0,839
Ινσουλίνη(μUI/mL)	12,1 $\pm$ 5,9 29	10,2 $\pm$ 4,1 29	9,5 $\pm$ 3,9 32	0,081
Ομοκυστεΐνη(μmol/L)	11,9 $\pm$ 3,5 29	11,9 $\pm$ 2,6 29	12,5 $\pm$ 2,8 32	0,698
β – καροτένιο(mg/dL)	36,9 $\pm$ 18,5 29	41,7 $\pm$ 23,5 29	36,2 $\pm$ 18,7 32	0,533
B₁₂ (pg/mL)	401,7 $\pm$ 147,9 29	462,9 $\pm$ 138,9 29	399,2 $\pm$ 100,6 32	0,108
Φυλλικό οξύ(ng/mL)	7,9 $\pm$ 3,2 29	8,4 $\pm$ 2,9 29	8,5 $\pm$ 2,9 32	0,708
Γλυκόζη αίματος (mg/dL)	96,90 $\pm$ 7,2 29	96,8 $\pm$ 9,9 29	97,2 $\pm$ 12,3 32	0,987
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	255,3 $\pm$ 31,9 29	251,6 $\pm$ 32,5 29	252,2 $\pm$ 31,3 32	0,894
Ολική χοληστερόλη/HDL-C	5,2 $\pm$ 1,9 29	4,9 $\pm$ 1,4 29	4,7 $\pm$ 1,6 32	0,586
HDL-C (mg/dL)	54,5 $\pm$ 17,5 29	54,5 $\pm$ 14,8 29	57,8 $\pm$ 16,7 32	0,666
LDL-C (mg/dL)	173,9 $\pm$ 32,0 29	172,1 $\pm$ 31,6 29	172,7 $\pm$ 27,2 32	0,972
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	132,4 $\pm$ 57,3 29	125,3 $\pm$ 43,3 29	108,8 $\pm$ 39,9 32	0,139

Apo A (mg/dL)	172,4±30,5 29	168,0±28,5 29	172,1±30,3 32	0,819
Apo B (mg/dL)	119,7±25,7 29	119,3±22,3 29	116,2±18,9 32	0,801
CRP(mg/L)	2,50±3,03 29	2,89±2,34 29	2,81±2,41 32	0,839
WBC(cells*10⁶/mL)	5,76±1,09 25	6,79±1,87 29	6,22±1,78 32	0,076

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

6.3 Συσχέτιση των επιπέδων της CRP και του WBC με ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς δείκτες στην αρχή της παρέμβασης (baseline)

Στη συνέχεια συσχετίστηκαν τα επίπεδα της CRP και του WBC στο συνολικό πληθυσμό και ξεχωριστά σε άνδρες και γυναίκες, με τα επίπεδα των βιοχημικών και ανθρωπομετρικών δεικτών, χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα δεδομένα από την αρχική φάση της παρέμβασης (baseline). Για την εύρεση στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων έγινε χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson

6.3.1 Συσχετίσεις των επιπέδων της CRP

Πίνακας 6.6 Συσχέτιση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών με τη CRP στην αρχή της παρέμβασης (baseline)

	CRP(baseline)		
	Σύνολο	Γυναίκες	Άνδρες
Ηλικία (έτη)	r=-0,013, p=0,903 (n=90)	r=0,065, p=0,679 (n=43)	r=-0,046, p=0,760 (n=47)
Βάρος (kg)	r=0,065, p=0,543 (n=90)	r=0,174, p=0,265 (n=43)	r=-0,046, p=0,757 (n=47)
ΔΜΣ (kg/m²)	r=0,144, p=0,177 (n=90)	r=0,148, p=0,344 (n=43)	r=0,128, p=0,392 (n=47)
Περιφέρεια μέσης (cm)	r=0,109, p=0,305 (n=90)	r=0,231, p=0,136 (n=43)	r=-0,032, p=0,831 (n=47)
% ποσοστό λίπους σώματος	r=0,155, p=0,149 (n=88)	r=0,295, p=0,058 (n=42)	r=0,180, p=0,231 (n=46)
ΣΑΠ (mmHg)	r=0,040, p=0,705 (n=90)	r=0,139, p=0,376 (n=43)	r=-0,072, p=0,632 (n=47)
ΔΑΠ (mmHg)	r=0,071, p=0,505 (n=90)	r=0,175, p=0,262 (n=43)	r=-0,036, p=0,809 (n=47)

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Όπως παρατηρούμε στο Πίνακα 6.6 τα επίπεδα της CRP δε φαίνεται να έχουν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κάποιον από τους ανθρωπομετρικούς δείκτες που παρουσιάζονται στο πίνακα αυτό. Η μόνη οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ των επιπέδων της CRP και του % ποσοστού λίπους σώματος στις γυναίκες μόνο, η οποία είναι θετική με $p=0,058$. Με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για την επιβεβαίωση της στατιστικής σημαντικότητας αυτής της συσχέτισης, λαμβάνοντας υπόψη ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία και το ΔΜΣ, φάνηκε ότι η στατιστική αυτή σημαντικότητα εξαφανίζεται (Πίνακας 6.7).

Πίνακας 6.7 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP (εξαρτημένη μεταβλητή) και του % ποσοστού λίπους σώματος (ανεξάρτητη μεταβλητή) στον γυναικείο πληθυσμό.

Μοντέλο για τη CRP	B	S.E.	P
% ποσοστό λίπους σώματος	0,087	0,075	0,255
Ηλικία(έτη)	0,017	0,041	0,678
ΔΜΣ (kg/m ²)	-0,011	0,111	0,923

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$

Πίνακας 6.8 Συσχέτιση βιοχημικών χαρακτηριστικών με τη CRP στην αρχή της παρέμβασης (baseline)

	CRP(baseline)		
	Σύνολο	Γυναίκες	Άνδρες
Γλυκόζη αίματος (mg/dL)	$r=-0,171$, $p=0,107$ (n=90)	$r=-0,022$, $p=0,887$ (n=43)	$r=-0,289$, $p=0,049^*$ (n=47)
Ινσουλίνη(μUI/mL)	$r=0,042$, $p=0,693$ (n=90)	$r=-0,025$, $p=0,874$ (n=43)	$r=0,076$, $p=0,612$ (n=47)
Ομοκυστεΐνη(μmol/L)	$r=0,002$, $p=0,988$ (n=90)	$r=0,162$, $p=0,300$ (n=43)	$r=-0,155$, $p=0,297$ (n=47)
TAC(nmol/μL)	$r=0,007$, $p=0,952$ (n=88)	$r=-0,043$, $p=0,787$ (n=42)	$r=0,038$, $p=0,800$ (n=46)
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	$r=-0,152$, $p=0,154$ (n=90)	$r=-0,129$, $p=0,409$ (n=43)	$r=-0,163$, $p=0,274$ (n=47)
Ολική χοληστερόλη/HDL-C	$r=-0,051$, $p=0,631$ (n=90)	$r=-0,076$, $p=0,628$ (n=43)	$r=-0,083$, $p=0,680$ (n=47)
LDL-C (mg/dL)	$r=-0,124$, $p=0,244$ (n=90)	$r=-0,119$, $p=0,445$ (n=43)	$r=-0,140$, $p=0,349$ (n=47)
HDL-C (mg/dL)	$r=-0,003$, $p=0,979$ (n=90)	$r=-0,040$, $p=0,799$ (n=43)	$r=0,082$, $p=0,585$ (n=47)
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	$r=-0,104$, $p=0,327$ (n=90)	$r=0,006$, $p=0,968$ (n=43)	$r=-0,203$, $p=0,171$ (n=47)
apoA (mg/dL)	$r=-0,059$, $p=0,582$ (n=90)	$r=0,067$, $p=0,669$ (n=43)	$r=-0,107$, $p=0,475$ (n=47)
apoB (mg/dL)	$r=-0,162$, $p=0,128$ (n=90)	$r=-0,164$, $p=0,294$ (n=43)	$r=-0,194$, $p=0,190$ (n=47)
β – καροτένιο(mg/dL)	$r=-0,189$, $p=0,074$ (n=90)	$r=-0,117$, $p=0,454$ (n=43)	$r=-0,241$, $p=0,102$ (n=47)
B ₁₂ (pg/mL)	$r=0,094$, $p=0,377$ (n=90)	$r=0,219$, $p=0,159$ (n=43)	$r=0,029$, $p=0,848$ (n=47)

Φυλλικό οξύ(ng/mL)	r=-0,155, p=0,144 (n=90)	r=-0,185, p=0,234 (n=43)	r=-0,119, p=0,427 (n=47)
TBARS (nmol/100μL)	r=0,041, p=0,722 (n=77)	r=0,037, p=0,830 (n=37)	r=-0,075, p=0,647 (n=40)
LpPLA₂(nmol/min/mL)	r=0,035, p=0,743 (n=90)	r=-0,030, p=0,849 (n=43)	r=0,035, p=0,814 (n=47)
WBC(cells*10⁶/mL)	r=0,283, p=0,008** (n=86)	r=0,181, p=0,251 (n=42)	r=0,330, p=0,029* (n=44)

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Όσον αφορά τις συσχετίσεις της CRP με βιοχημικούς δείκτες στην αρχή της παρέμβασης που παρουσιάζονται στο παραπάνω πίνακα (Πίνακας 6.8), παρατηρούμε μια στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα με τα επίπεδα της CRP μόνο στο ανδρικό πληθυσμό. Επίσης, παρατηρείται η αναμενόμενη συσχέτιση των επιπέδων της CRP και του WBC, εμφανίζοντας στατιστικά σημαντική, θετική συσχέτιση στο σύνολο του πληθυσμού και στους άνδρες. Το β-καροτένιο εμφανίζει μια οριακή αρνητική συσχέτιση $p=0,074 < 0,1$ με τη CRP στο σύνολο του πληθυσμού.

Με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης και χρησιμοποιώντας ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ, βρέθηκε ότι η στατιστική σημαντικότητα στη συσχέτιση της CRP με το WBC διατηρείται, τόσο στο σύνολο του πληθυσμού, όσο και στους άνδρες. Επιπλέον, φαίνεται ότι διατηρείται και η στατιστική σημαντικότητα της αρνητικής συσχέτισης της CRP με τα επίπεδα γλυκόζης στα αίμα στον ανδρικό πληθυσμό. Οι παρατηρήσεις αυτές παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες (Πίνακες 6.9, 6.10, 6.11 αντίστοιχα)

Πίνακας 6.9 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP (εξαρτημένη μεταβλητή) και των επιπέδων του WBC(ανεξάρτητη μεταβλητή).

Μοντέλο για τη CRP	B	S.E.	P
WBC(cells*10⁶/mL)	0,170	0,066	0,012*
Ηλικία(έτη)	-0,024	0,020	0,236
Φύλο	0,813	0,366	0,029*
ΔΜΣ (kg/m²)	-0,004	0,051	0,940

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Από τον Πίνακα 6.9 διαπιστώνουμε ότι η συσχέτιση του WBC με τη CRP στο συνολικό πληθυσμό είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,012$). Για κάθε 1 cells*10⁶/ML αύξηση του WBC η CRP αυξάνεται κατά 0,170 mg/L.

Πίνακας 6.10 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP (εξαρτημένη μεταβλητή) και των επιπέδων του WBC(ανεξάρτητη μεταβλητή) στον ανδρικό πληθυσμό.

Μοντέλο για τη CRP	B	S.E.	P
WBC(cells*10 ⁶ /mL)	0,187	0,089	0,042*
Ηλικία(έτη)	-0,033	0,031	0,291
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,058	0,090	0,526

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Από τον Πίνακα 6.10 διαπιστώνουμε ότι η συσχέτιση του WBC με τη CRP στους άνδρες είναι στατιστικά σημαντική (p=0,042). Για κάθε 1 cells*10⁶/ML αύξηση του WBC η CRP αυξάνεται κατά 0,187 mg/L.

Πίνακας 6.11 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP (εξαρτημένη μεταβλητή) και των επιπέδων της γλυκόζης αίματος(ανεξάρτητη μεταβλητή) στον ανδρικό πληθυσμό.

Μοντέλο για τη CRP	B	S.E.	P
Γλυκόζη αίματος(mg/dL)	-0,090	0,045	0,050*
Ηλικία(έτη)	0,019	0,052	0,715
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,133	0,146	0,367

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Τέλος, στον Πίνακα 6.11 φαίνεται ότι η συσχέτιση της γλυκόζης στο αίμα με τη CRP στον ανδρικό πληθυσμό είναι οριακά στατιστικά σημαντική (p=0,050). Για κάθε 1 mg/dL αύξηση της γλυκόζης, η CRP μειώνεται κατά 0,090 mg/L.

6.3.2 Συσχετίσεις των επιπέδων του WBC

Πίνακας 6.12 Συσχέτιση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών με το WBC στην αρχή της παρέμβασης (baseline)

	WBC(baseline)		
	Σύνολο	Γυναίκες	Άνδρες
Ηλικία (έτη)	r=-0,188, p=0,082 (n=86)	r=-0,057, p=0,722 (n=42)	r=-0,178, p=0,247 (n=44)
Βάρος (kg)	r=0,214, p=0,048* (n=86)	r=-0,079, p=0,618 (n=42)	r=0,096, p=0,537 (n=44)
ΔΜΣ (kg/m ²)	r=0,113, p=0,299 (n=86)	r=-0,095, p=0,550 (n=42)	r=0,163, p=0,290 (n=44)

Περιφέρεια μέσης (cm)	r=0,239, p=0,027* (n=86)	r=0,086, p=0,587 (n=42)	r=0,057, p=0,711 (n=44)
% ποσοστό λίπους σώματος	r=-0,105, p=0,340 (n=84)	r=0,000, p=0,999 (n=41)	r=0,061, p=0,697 (n=43)
ΣΑΠ (mmHg)	r=0,029, p=0,788 (n=86)	r=-0,239, p=0,128 (n=42)	r=0,010, p=0,947 (n=44)
ΔΑΠ (mmHg)	r=-0,092, p=0,398 (n=86)	r=-0,120, p=0,448 (n=42)	r=-0,201, p=0,191 (n=44)

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Όπως παρατηρούμε στο Πίνακα 6.12 τα επίπεδα του WBC φαίνεται να έχουν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το σωματικό βάρος και τη περιφέρεια μέσης στο σύνολο του πληθυσμού και όχι στα δύο φύλα. Οριακά αρνητική συσχέτιση φαίνεται να εμφανίζει η ηλικία με τα επίπεδα του WBC στο σύνολο με p=0,082.

Κάνοντας ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης και χρησιμοποιώντας ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία και το φύλο, βρέθηκε ότι η στατιστική σημαντικότητα στη συσχέτιση του WBC με το σωματικό βάρος και τη περιφέρεια μέσης εξαφανίζεται όπως φαίνεται στους Πίνακες 6.13 και 6.14.

Πίνακας 6.13 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και του βάρους (ανεξάρτητη μεταβλητή) στο συνολικό πληθυσμό.

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
Βάρος(kg)	0,002	0,018	0,895
Ηλικία(έτη)	-0,023	0,021	0,276
Φύλο	0,836	0,470	0,079

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Πίνακας 6.14 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και της περιφέρειας μέσης (ανεξάρτητη μεταβλητή) στον συνολικό πληθυσμό.

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
Περιφέρεια μέσης(cm)	0,028	0,034	0,405
Ηλικία(έτη)	-0,025	0,021	0,227
Φύλο	0,535	0,524	0,310
ΔΜΣ (kg/m²)	-0,043	0,089	0,630

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Πίνακας 6.15 Συσχέτιση βιοχημικών χαρακτηριστικών με το WBC στην αρχή της παρέμβασης (baseline)

	WBC(baseline)		
	Σύνολο	Γυναίκες	Άνδρες
Γλυκόζη αίματος (mg/dL)	r=-0,096, p=0,380 (n=86)	r=-0,166, p=0,292 (n=42)	r=-0,049, p=0,754 (n=44)
Ινσουλίνη(μUI/mL)	r=0,051, p=0,640 (n=86)	r=0,188, p=0,234 (n=42)	r=-0,146, p=0,344 (n=44)
Ομοκυστεΐνη(μmol/L)	r=0,072, p=0,508 (n=86)	r=-0,035, p=0,824 (n=42)	r=-0,155, p=0,315 (n=44)
TAC(nmol/μL)	r=0,142, p=0,198 (n=84)	r=0,145, p=0,367 (n=41)	r=0,131, p=0,401 (n=43)
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	r=-0,080, p=0,464 (n=86)	r=-0,165, p=0,295 (n=42)	r=0,042, p=0,786 (n=44)
Ολική χοληστερόλη/HDL-C	r=0,216, p=0,045* (n=86)	r=0,095, p=0,549 (n=42)	r=0,126, p=0,415 (n=44)
LDL-C (mg/dL)	r=0,012, p=0,916 (n=86)	r=-0,130, p=0,412 (n=42)	r=0,075, p=0,629 (n=44)
HDL-C (mg/dL)	r=-0,277, P=0,010* (n=86)	r=-0,236, p=0,133 (n=42)	r=-0,066, p=0,672 (n=44)
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	r=0,153, p=0,159 (n=86)	r=0,225, p=0,152 (n=42)	r=0,004, p=0,980 (n=44)
apo A (mg/dL)	r=-0,238, p=0,028* (n=86)	r=-0,186, p=0,237 (n=42)	r=-0,067, p=0,668 (n=44)
apo B (mg/dL)	r=0,080, p=0,465 (n=86)	r=-0,042, p=0,794 (n=42)	r=0,035, p=0,821 (n=44)
β – καροτενίο(mg/dL)	r=-0,309, p=0,004** (n=86)	r=-0,439, p=0,004** (n=42)	r=-0,105, p=0,497 (n=44)
B ₁₂ (pg/mL)	r=0,035, p=0,749 (n=86)	r=-0,047, p=0,767 (n=42)	r=0,253, p=0,098 (n=44)
Φυλλικό οξύ(ng/mL)	<i>r=-0,194, p=0,073</i> <i>(n=86)</i>	r=-0,251, p=0,109 (n=42)	r=0,155, p=0,316 (n=44)
TBARS (nmol/100μL)	r=0,100, p=0,400 (n=73)	r=-0,010, p=0,954 (n=36)	r=0,015, p=0,930 (n=37)
LpPLA ₂ (nmol/min/mL)	r=0,144, p=0,185 (n=86)	r=-0,048, p=0,761 (n=42)	r=0,060, p=0,701 (n=44)
CRP(mg/L)	r=0,283, p=0,008** (n=86)	r=0,181, p=0,251 (n=42)	r=0,330, p=0,029* (n=44)

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Από τον Πίνακα 6.15, όπου συνοψίζονται τα αποτελέσματα των συσχετίσεων του WBC με τους διάφορους βιοχημικούς δείκτες, φαίνεται και πάλι (όπως και στο Πίνακα 5.8) η στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του WBC και της CRP στο σύνολο του πληθυσμού και στους άνδρες. Η μεταβολή ενός από αυτούς τους δύο δείκτες προσκαλεί μεταβολή και του άλλου προς την ίδια κατεύθυνση. Άλλες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις του WBC στο σύνολο του πληθυσμού που φαίνονται σε αυτό το πίνακα είναι με το λόγο της ολικής χοληστερόλη/HDL-C, όπου παρουσιάζεται θετική συσχέτιση και με την HDL-C και την apoA, όπου η συσχέτιση είναι αρνητική. Μια αρνητική συσχέτιση παρουσιάζεται επίσης μεταξύ του WBC και των επιπέδων του β-καροτενίου στο σύνολο του πληθυσμού και στις γυναίκες. Τέλος, μια οριακά στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει μεταξύ του WBC και του φυλλικού οξέος στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Χρησιμοποιώντας την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για την επιβεβαίωση της στατιστικής σημαντικότητας των παραπάνω συσχετίσεων, θέτοντας ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ, βρέθηκε πάλι η σημαντικότητα της συσχέτισης μεταξύ του WBC και της CRP στο συνολικό πληθυσμό και στους άνδρες, όπως είχε φανεί και παραπάνω στους Πίνακες 6.9 και 6.10. Η στατιστική σημαντικότητα φαίνεται ότι διατηρείται και στην αρνητική σχέση του WBC με το β-καροτενιο, τόσο στο σύνολο, όσο και στο πληθυσμό των γυναικών (πίνακας 6.16 και 6.17 αντίστοιχα). Αντίθετα, η συσχέτιση του WBC με το λόγο της ολικής χοληστερόλης/HDL-C, την HDL και την apoA, χάνει τη στατιστική σημαντικότητά της μετά την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, όπως φαίνεται στους πίνακες 6.18, 6.19, 6.20 αντίστοιχα.

Πίνακας 6.16 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και των επιπέδων του β-καροτενίου (ανεξάρτητη μεταβλητή).

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
β-καροτενιο(mg/dL)	-0,020	0,009	0,029*
Ηλικία(έτη)	-0,013	0,021	0,525
Φύλο	0,747	0,372	0,048*
ΔΜΣ (kg/m ²)	-0,005	0,052	0,927

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Από τον Πίνακα 6.16 διαπιστώνουμε ότι η συσχέτιση του β-καροτενίου με το WBC στο σύνολο του πληθυσμού είναι στατιστικά σημαντική (p=0,029). Για κάθε 1 mg/dL αύξηση του β-καροτενίου το WBC μειώνεται κατά 0,020 cells*10⁶/ML.

Πίνακας 6.17 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και των επιπέδων του β-καροτενίου(ανεξάρτητη μεταβλητή) στο γυναικείο πληθυσμό.

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
β-καροτενιο(mg/dL)	-0,033	0,010	0,002**
Ηλικία(έτη)	0,013	0,025	0,594
ΔΜΣ (kg/m ²)	-0,071	0,056	0,217

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Από τον Πίνακα 6.17 διαπιστώνουμε ότι η συσχέτιση του β-καροτενίου με το WBC στις γυναίκες είναι στατιστικά σημαντική (p=0,002). Για κάθε 1 mg/dL αύξηση του β-καροτενίου το WBC μειώνεται κατά 0,033 cells*10⁶/ML.

Πίνακας 6.18 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και του λόγου ολική χοληστερόλη προς HDL (ανεξάρτητη μεταβλητή).

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
Ολική χοληστερόλη/HDL	0,104	0,123	0,400
Ηλικία(έτη)	-0,020	0,021	0,334
Φύλο	0,719	0,404	0,079
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,018	0,052	0,737

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Πίνακας 6.19 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και των επιπέδων της HDL (ανεξάρτητη μεταβλητή).

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
HDL(mg/dl)	-0,016	0,014	0,253
Ηλικία(έτη)	-0,018	0,021	0,386
Φύλο	0,602	0,430	0,165
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,017	0,052	0,748

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Πίνακας 6.20 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και των επιπέδων της apoA (ανεξάρτητη μεταβλητή).

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
apoA(mg/dl)	-0,006	0,007	0,408
Ηλικία(έτη)	-0,018	0,021	0,393
Φύλο	0,695	0,416	0,099
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,020	0,053	0,699

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

6.4 Συσχέτιση των επιπέδων της CRP και του WBC με δείκτες διατροφικής πρόσληψης στην αρχή της παρέμβασης (baseline)

Τοιουτοτρόπως, συσχετίστηκαν στη συνέχεια και τα επίπεδα της CRP και του WBC στο συνολικό πληθυσμό και ξεχωριστά σε άνδρες και γυναίκες, με δείκτες διατροφικής πρόσληψης, χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα δεδομένα από την αρχική φάση της παρέμβασης (baseline). Η εύρεση στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων έγινε πάλι με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson.

6.4.1 Συσχετίσεις των επιπέδων CRP

Πίνακας 6.21 Συσχέτιση δεικτών διατροφικής πρόσληψης με τη CRP στην αρχή της παρέμβασης (baseline)

	CRP(baseline)		
	Σύνολο	Γυναίκες	Άνδρες
Ενέργεια (kcal)	r=-0,054, p=0,614 (n=90)	r=0,052, p=0,738 (n=43)	r=-0,131, p=0,379 (n=47)
Πρωτεΐνη (g)	r=-0,045, p=0,672 (n=90)	r=0,102, p=0,515 (n=43)	r=-0,142, p=0,342 (n=47)
Υδατάνθρακες(g)	r=-0,062, p=0,562 (n=90)	r=-0,017, p=0,912 (n=43)	r=-0,098, p=0,510 (n=47)
Λίπος (g)	r=0,040, p=0,711 (n=90)	r=0,117, p=0,454 (n=43)	r=-0,023, p=0,878 (n=47)
Αλκοόλ (g)	r=-0,119, p=0,262 (n=90)	r=-0,244, p=0,115 (n=43)	r=-0,152, p=0,309 (n=47)
Χοληστερόλη (mg)	r=-0,128, p=0,230 (n=90)	r=-0,082, p=0,603 (n=43)	r=-0,175, p=0,241 (n=47)
SFA (g)	r=0,038, p=0,724 (n=90)	r=0,074, p=0,639 (n=43)	r=0,002, p=0,988 (n=47)
MUFA (g)	r=0,055, p=0,606 (n=90)	r=0,161, p=0,303 (n=43)	r=-0,012, p=0,937 (n=47)
PUFA (g)	r=0,054, p=0,611 (n=90)	r=0,135, p=0,387 (n=43)	r=-0,007, p=0,963 (n=47)
Ολεϊκό οξύ (g)	r=0,046, p=0,668 (n=90)	r=0,114, p=0,465 (n=43)	r=0,001, p=0,996 (n=47)
Λινολεϊκό οξύ (g)	r=0,048, p=0,651 (n=90)	r=0,117, p=0,453 (n=43)	r=-0,005, p=0,975 (n=47)
Λινολενικό οξύ (g)	r=-0,098, p=0,358 (n=90)	r=-0,094, p=0,550 (n=43)	r=-0,127, p=0,394 (n=47)
EPA (g)	r=-0,018, p=0,866 (n=90)	r=-0,055, p=0,724 (n=43)	r=0,145, p=0,332 (n=47)
DHA (g)	r=-0,016, p=0,879 (n=90)	r=-0,083, p=0,595 (n=43)	r=0,213, p=0,151 (n=47)
Νάτριο (mg)	r=-0,028, p=0,791 (n=90)	r=0,047, p=0,765 (n=43)	r=-0,085, p=0,571 (n=47)
Κάλιο (mg)	r=-0,014, p=0,894 (n=90)	r=0,079, p=0,616 (n=43)	r=-0,132, p=0,378 (n=47)
Βιταμίνη A (IU)	r=0,012, p=0,910 (n=90)	r=-0,065, p=0,681 (n=43)	r=0,089, p=0,552 (n=47)
β-καροτενιο (μg)	r=0,024, p=0,822 (n=90)	r=-0,070, p=0,658 (n=43)	r=0,126, p=0,399 (n=47)
Βιταμίνη C (mg)	r=-0,063, p=0,557 (n=90)	r=-0,030, p=0,847 (n=43)	r=-0,086, p=0,566 (n=47)
Ασβέστιο (mg)	r=-0,010, p=0,923 (n=90)	r=0,118, p=0,451 (n=43)	r=-0,096, p=0,519 (n=47)
Σίδηρος (mg)	r=-0,038, p=0,724 (n=90)	r=-0,019, p=0,905 (n=43)	r=-0,072, p=0,628 (n=47)
Βιταμίνη D (IU)	r=-0,107, p=0,313 (n=90)	r=-0,004, p=0,980 (n=43)	r=-0,157, p=0,291 (n=47)
Βιταμίνη E (IU)	r=0,001, p=0,990 (n=90)	r=-0,033, p=0,834 (n=43)	r=0,257, p=0,082 (n=47)
Α-τοκοφερόλη (mg)	r=0,039, p=0,715 (n=90)	r=0,139, p=0,372 (n=43)	r=-0,014, p=0,924 (n=47)
Θειαμίνη (mg)	r=-0,044, p=0,683 (n=90)	r=-0,060, p=0,702 (n=43)	r=-0,066, p=0,661 (n=47)
Ριβοφλαβίνη (mg)	r=-0,065, p=0,543 (n=90)	r=-0,048, p=0,758 (n=43)	r=-0,088, p=0,558 (n=47)

Νιασίνη (mg)	r=0,008, p=0,941 (n=90)	r=0,092, p=0,556 (n=43)	r=-0,065, p=0,664 (n=47)
Βιταμίνη B6 (mg)	r=-0,146, p=0,170 (n=90)	r=-0,094, p=0,649 (n=43)	r=-0,194, p=0,189 (n=47)
Φυλλικό οξύ (μg)	r=-0,047, p=0,657 (n=90)	r=-0,061, p=0,697 (n=43)	r=-0,060, p=0,688 (n=47)
Βιταμίνη B12 (μg)	r=-0,093, p=0,358 (n=90)	r=-0,070, p=0,655 (n=43)	r=-0,123, p=0,409 (n=47)
Φώσφορος (mg)	r=0,041, p=0,703 (n=90)	r=0,114, p=0,466 (n=43)	r=-0,022, p=0,884 (n=47)
Ιώδιο(μg)	r=0,065, p=0,546 (n=90)	r=-0,029, p=0,852 (n=43)	r=0,118, p=0,431 (n=47)
Μαγνήσιο (mg)	r=-0,005, p=0,960 (n=90)	r=0,050, p=0,751 (n=43)	r=-0,068, p=0,651 (n=47)
Ψευδάργυρος (mg)	r=-0,027, p=0,801 (n=90)	r=0,138, p=0,379 (n=43)	r=-0,109, p=0,467 (n=47)
Χαλκός (mg)	r=0,031, p=0,770 (n=90)	r=0,128, p=0,414 (n=43)	r=-0,043, p=0,774 (n=47)
Μαγγάνιο (mg)	r=-0,077, p=0,471 (n=90)	r=-0,087, p=0,580 (n=43)	r=-0,093, p=0,532 (n=47)
Σελήνιο (mg)	r=-0,023, p=0,828 (n=90)	r=-0,024, p=0,879 (n=43)	r=-0,034, p=0,821 (n=47)
Φθόριο (mg)	r=0,135, p=0,204 (n=90)	r=0,282, p=0,067 (n=43)	r=-0,101, p=0,500 (n=47)
Μόλυβδος (μg)	r=-0,106, p=0,321 (n=90)	r=-0,132, p=0,400 (n=43)	r=-0,073, p=0,628 (n=47)
Διαιτητικές Ίνες (g)	r=-0,015, p=0,887 (n=90)	r=0,078, p=0,621 (n=43)	r=-0,076, p=0,613 (n=47)
Διαλυτές Δ.Ι. (g)	r=-0,092, p=0,388 (n=90)	r=-0,092, p=0,556 (n=43)	r=-0,092, p=0,539 (n=47)
Αδύαλτες Δ.Ι. (g)	r=0,102, p=0,340 (n=90)	r=0,082, p=0,601 (n=43)	r=0,098, p=0,514 (n=47)
Ακατέργαστες Δ.Ι. (g)	r=0,135, p=0,206 (n=90)	r=0,212, p=0,173 (n=43)	r=0,086, p=0,564 (n=47)
Γλυκόζη (g)	r=-0,136, p=0,200 (n=90)	r=-0,151, p=0,333 (n=43)	r=-0,148, p=0,319 (n=47)
Φρουκτόζη (g)	r=-0,135, p=0,205 (n=90)	r=-0,137, p=0,380 (n=43)	r=-0,154, p=0,301 (n=47)
Λακτόζη (g)	r=-0,015, p=0,890 (n=90)	r=0,102, p=0,513 (n=43)	r=-0,099, p=0,509 (n=47)
Μαλτόζη (g)	r=-0,048, p=0,655 (n=90)	r=-0,101, p=0,518 (n=43)	r=-0,038, p=0,798 (n=47)
Καφεΐνη (mg)	r=0,049, p=0,648 (n=90)	r=0,076, p=0,629 (n=43)	r=0,180, p=0,226 (n=47)
Ισοδύναμα ψωμιού	r=-0,045, p=0,671 (n=90)	r=0,103, p=0,510 (n=43)	r=-0,105, p=0,484 (n=47)
Ισοδύναμα φρούτου	r=-0,076, p=0,479 (n=90)	r=-0,101, p=0,510 (n=43)	r=-0,060, p=0,687 (n=47)
Ισοδύναμα άλλων υδατανθράκων	r=-0,031, p=0,775 (n=90)	r=-0,013, p=0,935 (n=43)	r=-0,043, p=0,775 (n=47)
Ισοδύναμα γάλακτος	r=0,067, p=0,528 (n=90)	r=0,158, p=0,310 (n=43)	r=0,018, p=0,904 (n=47)
Ισοδύναμα γάλακτος Χ.Λ.	r=-0,068, p=0,527 (n=90)	r=0,060, p=0,705 (n=43)	r=-0,163, p=0,274 (n=47)
Ισοδύναμα πλήρους γάλακτος	r=0,130, p=0,221 (n=90)	r=0,095, p=0,545 (n=43)	r=0,141, p=0,346 (n=47)
Ισοδύναμα λαχανικών	r=0,021, p=0,844 (n=90)	r=0,052, p=0,740 (n=43)	r=-0,009, p=0,953 (n=47)
Ισοδύναμα κρέατος	r=-0,052, p=0,627 (n=90)	r=0,005, p=0,974 (n=43)	r=-0,110, p=0,462 (n=47)

Ισοδύναμο Κρέατος Χ.Λ.	$r=-0,013, p=0,903$ (n=90)	$r=-0,042, p=0,787$ (n=43)	$r=-0,018, p=0,906$ (n=47)
Ισοδύναμο Κρέατος Μ.Λ.	$r=0,007, p=0,950$ (n=90)	$r=0,163, p=0,295$ (n=43)	$r=-0,113, p=0,451$ (n=47)
Ισοδύναμο Κρέατος Υ.Λ.	$r=-0,081, p=0,446$ (n=90)	$r=-0,154, p=0,324$ (n=43)	$r=-0,065, p=0,664$ (n=47)

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$

Στο Πίνακα 6.21, όπου παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των επιπέδων της CRP με τη διαιτητική πρόσληψη διαφόρων συστατικών, δε φαίνεται καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο σύνολο του πληθυσμού, μόνο κάποιες οριακές συσχετίσεις στους διαχωρισμένους πληθυσμούς των ανδρών και των γυναικών. Πιο συγκεκριμένα η διαιτητική πρόσληψη φθορίου φαίνεται να σχετίζεται θετικά, με $p=0,067$, με τα επίπεδα της CRP στον γυναικείο πληθυσμό. Επιπλέον, παρουσιάζοντας και αυτό οριακή στατιστική σημαντικότητα, φαίνεται ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης Ε στους άνδρες ($p=0,082$) σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα της CRP.

Με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης και χρησιμοποιώντας ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία και το ΔΜΣ, βρέθηκε ότι η στατιστική σημαντικότητα στη συσχέτιση της CRP με την ημερήσια πρόσληψη φθορίου στο πληθυσμό των γυναικών διατηρείται (Πίνακας 6.22). Αντίθετα, δε παρατηρείται το ίδιο για τη συσχέτιση της CRP με τη πρόσληψη βιταμίνης Ε στους άνδρες, καθώς η σχέση αυτή, όπως φαίνεται στο Πίνακα 6.23, χάνει τη στατιστική σημαντικότητα της με την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης.

Πίνακας 6.22 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP (εξαρτημένη μεταβλητή) και της πρόσληψης φθορίου (ανεξάρτητη μεταβλητή) στο γυναικείο πληθυσμό.

Μοντέλο για τη CRP	B	S.E.	P
Φθόριο (mg)	0,000	0,000	0,047*
Ηλικία(έτη)	0,026	0,040	0,520
ΔΜΣ (kg/m²)	0,089	0,089	0,321

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$

Πίνακας 6.23 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP (εξαρτημένη μεταβλητή) και της πρόσληψης βιταμίνης Ε (ανεξάρτητη μεταβλητή) στον ανδρικό πληθυσμό.

Μοντέλο για τη CRP	B	S.E.	P
Βιταμίνη Ε(IU)	-0,039	0,069	0,575
Ηλικία(έτη)	-0,005	0,053	0,926
ΔΜΣ (kg/m²)	0,163	0,166	0,333

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$

6.4.2 Συσχετίσεις των επιπέδων του WBC

Πίνακας 6.24 Συσχέτιση δεικτών διατροφικής πρόσληψης με το WBC στην αρχή της παρέμβασης (baseline)

	WBC(baseline)		
	Σύνολο	Γυναίκες	Άνδρες
Ενέργεια (kcal)	$r=-0,013$, $p=0,904$ ($n=86$)	$r=0,018$, $p=0,911$ ($n=42$)	$r=-0,182$, $p=0,236$ ($n=44$)
Πρωτεΐνη (g)	$r=0,030$, $p=0,780$ ($n=86$)	$r=0,035$, $p=0,825$ ($n=42$)	$r=-0,123$, $p=0,428$ ($n=44$)
Υδατάνθρακες(g)	$r=-0,046$, $p=0,675$ ($n=86$)	$r=-0,112$, $p=0,479$ ($n=42$)	$r=-0,105$, $p=0,497$ ($n=44$)
Λίπος (g)	$r=-0,033$, $p=0,762$ ($n=86$)	$r=0,088$, $p=0,578$ ($n=42$)	$r=-0,193$, $p=0,209$ ($n=44$)
Αλκοόλ (g)	$r=0,070$, $p=0,525$ ($n=86$)	$r=0,092$, $p=0,561$ ($n=42$)	$r=-0,033$, $p=0,830$ ($n=44$)
Χοληστερόλη (mg)	$r=-0,042$, $p=0,704$ ($n=86$)	$r=0,162$, $p=0,305$ ($n=42$)	$r=-0,253$, $p=0,098$ ($n=44$)
SFA (g)	$r=-0,016$, $p=0,885$ ($n=86$)	$r=0,108$, $p=0,498$ ($n=42$)	$r=-0,171$, $p=0,266$ ($n=44$)
MUFA (g)	$r=-0,024$, $p=0,827$ ($n=86$)	$r=0,053$, $p=0,738$ ($n=42$)	$r=-0,139$, $p=0,369$ ($n=44$)
PUFA (g)	$r=-0,041$, $p=0,711$ ($n=86$)	$r=0,093$, $p=0,559$ ($n=42$)	$r=-0,178$, $p=0,249$ ($n=44$)
Ολεϊκό οξύ (g)	$r=-0,017$, $p=0,879$ ($n=86$)	$r=0,048$, $p=0,764$ ($n=42$)	$r=-0,133$, $p=0,388$ ($n=44$)
Λινολεϊκό οξύ (g)	$r=-0,001$, $p=0,991$ ($n=86$)	$r=0,167$, $p=0,289$ ($n=42$)	$r=-0,179$, $p=0,246$ ($n=44$)
Λινολενικό οξύ (g)	$r=-0,046$, $p=0,672$ ($n=86$)	$r=0,008$, $p=0,958$ ($n=42$)	$r=-0,115$, $p=0,459$ ($n=44$)
EPA (g)	$r=0,033$, $p=0,763$ ($n=86$)	$r=0,104$, $p=0,513$ ($n=42$)	$r=0,004$, $p=0,978$ ($n=44$)
DHA (g)	$r=0,038$, $p=0,725$ ($n=86$)	$r=0,119$, $p=0,451$ ($n=42$)	$r=0,049$, $p=0,751$ ($n=44$)
Νάτριο (mg)	$r=0,044$, $p=0,690$ ($n=86$)	$r=0,041$, $p=0,799$ ($n=42$)	$r=-0,083$, $p=0,593$ ($n=44$)
Κάλιο (mg)	$r=-0,181$, $p=0,096$ ($n=86$)	$r=-0,232$, $p=0,139$ ($n=42$)	$r=-0,118$, $p=0,446$ ($n=44$)
Βιταμίνη Α (IU)	$r=-0,027$, $p=0,803$ ($n=86$)	$r=-0,146$, $p=0,156$ ($n=42$)	$r=0,121$, $p=0,434$ ($n=44$)
β-καροτενιο (μg)	$r=-0,051$, $p=0,640$ ($n=86$)	$r=-0,163$, $p=0,301$ ($n=42$)	$r=0,102$, $p=0,508$ ($n=44$)
Βιταμίνη C (mg)	$r=-0,036$, $p=0,745$ ($n=86$)	$r=-0,129$, $p=0,416$ ($n=42$)	$r=-0,001$, $p=0,995$ ($n=44$)
Ασβέστιο (mg)	$r=-0,031$, $p=0,777$ ($n=86$)	$r=0,013$, $p=0,937$ ($n=42$)	$r=-0,133$, $p=0,388$ ($n=44$)
Σίδηρος (mg)	$r=-0,052$, $p=0,637$ ($n=86$)	$r=-0,286$, $p=0,067$ ($n=42$)	$r=-0,122$, $p=0,428$ ($n=44$)
Βιταμίνη D (IU)	$r=-0,081$, $p=0,457$ ($n=86$)	$r=0,148$, $p=0,351$ ($n=42$)	$r=-0,177$, $p=0,250$ ($n=44$)
Βιταμίνη E (IU)	$r=-0,002$, $p=0,984$ ($n=86$)	$r=0,105$, $p=0,509$ ($n=42$)	$r=-0,027$, $p=0,862$ ($n=44$)
Α-τοκοφερόλη (mg)	$r=0,008$, $p=0,939$ ($n=86$)	$r=0,075$, $p=0,635$ ($n=42$)	$r=-0,054$, $p=0,728$ ($n=44$)
Θειαμίνη (mg)	$r=0,033$, $p=0,764$ ($n=86$)	$r=-0,042$, $p=0,792$ ($n=42$)	$r=-0,044$, $p=0,774$ ($n=44$)
Ριβοφλαβίνη (mg)	$r=-0,054$, $p=0,620$ ($n=86$)	$r=-0,023$, $p=0,884$ ($n=42$)	$r=-0,138$, $p=0,373$ ($n=44$)

Νιασίνη (mg)	$r=-0,036$, $p=0,742$ (n=86)	$r=-0,102$, $p=0,522$ (n=42)	$r=-0,031$, $p=0,840$ (n=44)
Βιταμίνη B6 (mg)	$r=-0,002$, $p=0,986$ (n=86)	$r=-0,012$, $p=0,940$ (n=42)	$r=-0,094$, $p=0,545$ (n=44)
Φυλλικό οξύ (μg)	$r=-0,067$, $p=0,540$ (n=86)	$r=-0,232$, $p=0,139$ (n=42)	$r=-0,081$, $p=0,603$ (n=44)
Βιταμίνη B12 (μg)	$r=-0,030$, $p=0,781$ (n=86)	$r=0,188$, $p=0,234$ (n=42)	$r=-0,222$, $p=0,148$ (n=44)
Φώσφορος (mg)	$r=0,014$, $p=0,895$ (n=86)	$r=0,015$, $p=0,927$ (n=42)	$r=-0,101$, $p=0,531$ (n=44)
Ιώδιο(μg)	$r=0,143$, $p=0,188$ (n=86)	$r=0,128$, $p=0,418$ (n=42)	$r=0,180$, $p=0,241$ (n=44)
Μαγνήσιο (mg)	$r=-0,145$, $p=0,182$ (n=86)	$r=-0,201$, $p=0,201$ (n=42)	$r=-0,156$, $p=0,311$ (n=44)
Ψευδάργυρος (mg)	$r=-0,037$, $p=0,737$ (n=86)	$r=0,053$, $p=0,728$ (n=42)	$r=-0,197$, $p=0,199$ (n=44)
Χαλκός (mg)	$r=-0,158$, $p=0,146$ (n=86)	$r=-0,176$, $p=0,266$ (n=42)	$r=-0,291$, $p=0,056^*$ (n=44)
Μαγγάνιο (mg)	<i>$r=-0,182$, $p=0,094$</i> <i>(n=86)</i>	$r=0,314$, $p=0,043^*$ (n=42)	$r=-0,207$, $p=0,178$ (n=44)
Σελήνιο (mg)	$r=0,157$, $p=0,150$ (n=86)	$r=0,208$, $p=0,187$ (n=42)	$r=0,186$, $p=0,226$ (n=44)
Φθόριο (mg)	$R=-0,140$, $p=0,198$ (n=86)	$r=-0,103$, $p=0,517$ (n=42)	$r=-0,002$, $p=0,992$ (n=44)
Μόλυβδος (μg)	<i>$r=-0,184$, $p=0,090$</i> <i>(n=86)</i>	$r=-0,160$, $p=0,310$ (n=42)	$r=-0,140$, $p=0,365$ (n=44)
Διαιτητικές Ίνες (g)	$r=-0,121$, $p=0,268$ (n=86)	$r=-0,242$, $p=0,122$ (n=42)	$r=-0,133$, $p=0,388$ (n=44)
Διαλυτές Δ.Ι. (g)	$r=-0,109$, $p=0,316$ (n=86)	$r=0,002$, $p=0,991$ (n=42)	$r=-0,164$, $p=0,287$ (n=44)
Αδύαλτες Δ.Ι. (g)	$r=-0,056$, $p=0,609$ (n=86)	$r=-0,114$, $p=0,473$ (n=42)	$r=-0,119$, $p=0,441$ (n=44)
Ακατέργαστες Δ.Ι. (g)	$r=-0,020$, $p=0,854$ (n=86)	$r=0,105$, $p=0,508$ (n=42)	$r=-0,150$, $p=0,332$ (n=44)
Γλυκόζη (g)	$r=-0,130$, $p=0,234$ (n=86)	$r=-0,116$, $p=0,464$ (n=42)	$r=-0,217$, $p=0,158$ (n=44)
Φρουκτόζη (g)	$r=-0,150$, $p=0,167$ (n=86)	$r=-0,131$, $p=0,410$ (n=42)	$r=-0,234$, $p=0,126$ (n=44)
Λακτόζη (g)	$r=-0,058$, $p=0,598$ (n=86)	$r=0,030$, $p=0,848$ (n=42)	$r=-0,088$, $p=0,571$ (n=44)
Μαλτόζη (g)	$r=-0,081$, $p=0,461$ (n=86)	$r=-0,137$, $p=0,387$ (n=42)	$r=-0,132$, $p=0,394$ (n=44)
Καφεΐνη (mg)	$r=-0,127$, $p=0,242$ (n=86)	$r=-0,180$, $p=0,257$ (n=42)	$r=0,338$, $p=0,025^*$ (n=44)
Ισοδύναμα ψωμιού	$r=0,075$, $p=0,493$ (n=86)	$r=-0,042$, $p=0,793$ (n=42)	$r=-0,055$, $p=0,725$ (n=44)
Ισοδύναμα φρούτου	$r=-0,116$, $p=0,289$ (n=86)	$r=-0,123$, $p=0,436$ (n=42)	$r=-0,083$, $p=0,594$ (n=44)
Ισοδύναμα άλλων υδατανθράκων	$r=0,040$, $p=0,712$ (n=86)	$r=0,111$, $p=0,486$ (n=42)	$r=0,023$, $p=0,880$ (n=44)
Ισοδύναμα γάλακτος	$r=0,021$, $p=0,850$ (n=86)	$r=0,023$, $p=0,886$ (n=42)	$r=-0,012$, $p=0,939$ (n=44)
Ισοδύναμα γάλακτος Χ.Λ.	$r=-0,104$, $p=0,339$ (n=86)	$r=0,043$, $p=0,789$ (n=42)	$r=-0,203$, $p=0,187$ (n=44)
Ισοδύναμα πλήρους γάλακτος	$r=0,102$, $p=0,348$ (n=86)	$r=-0,066$, $p=0,676$ (n=42)	$r=0,142$, $p=0,358$ (n=44)
Ισοδύναμα λαχανικών	$r=-0,030$, $p=0,780$ (n=86)	$r=-0,208$, $p=0,185$ (n=42)	$r=0,035$, $p=0,819$ (n=44)
Ισοδύναμα κρέατος	$r=0,044$, $p=0,687$ (n=86)	$r=0,017$, $p=0,915$ (n=42)	$r=-0,076$, $p=0,625$ (n=44)

Ισοδύναμα Κρέατος Χ.Λ.	r=0,156, p=0,150 (n=86)	r=-0,073, p=0,645 (n=42)	r=0,203, p=0,186 (n=44)
Ισοδύναμα Κρέατος Μ.Λ.	r=-0,104, p=0,341 (n=86)	r=-0,002, p=0,990 (n=42)	r=-0,235, p=0,125 (n=44)
Ισοδύναμα Κρέατος Υ.Λ.	r=-0,097, p=0,375 (n=86)	r=-0,012, p=0,938 (n=42)	r=-0,212, p=0,168 (n=44)

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Στο παραπάνω πίνακα (Πίνακας 6.24), βλέπουμε μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση των επιπέδων WBC με την ημερήσια πρόσληψη μαγγανίου στις γυναίκες (p=0,043). Επιπλέον φαίνεται ότι όσο αυξάνεται η ημερήσια κατανάλωση καφεΐνης, τόσο αυξάνονται και τα επίπεδα του WBC στον ανδρικό πληθυσμό. Η πρόσληψη σιδήρου μέσω της διατροφής παρουσιάζει μια αρνητική συσχέτιση (οριακή) με το WBC στις γυναίκες με p=0,067, ενώ αρνητική συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει και μεταξύ της πρόσληψης χαλκού και του WBC στο πληθυσμό των ανδρών (p=0,056). Επίσης, στο σύνολο του πληθυσμού, βρέθηκαν κάποιες οριακά στατιστικά σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις των επιπέδων του WBC με τις προσλαμβανόμενες ποσότητες καλίου, μαγγανίου και μολύβδου (με p=0,090).

Με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης και χρησιμοποιώντας ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ, βρέθηκε ότι η στατιστική σημαντικότητα στη συσχέτιση της WBC με την ημερήσια πρόσληψη μαγγανίου των γυναικών διατηρείται (Πίνακας 6.25), όπως επίσης διατηρείται και η συσχέτιση του WBC με τη πρόσληψη χαλκού στους άνδρες (Πίνακας 6.27). Σχετικά με τη πρόσληψη καφεΐνης στον ανδρικό πληθυσμό η σημαντικότητα της συσχέτισης παραμένει σε οριακά επίπεδα με p=0,067 (Πίνακας 6.26), ενώ η οριακή συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης σιδήρου με το WBC, φαίνεται ότι ισχυροποιείται μετά την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (p=0,055), όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.28. Από τις οριακά στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις που προκύπτουν από το Πίνακα 6.24 στο σύνολο του πληθυσμού, η μόνη που φάνηκε να διατηρείται και μάλιστα να ισχυροποιείται αισθητά μετά την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης είναι αυτή μεταξύ του WBC και της πρόσληψης μαγγανίου, η οποία παρουσιάζεται στο Πίνακα 6.29.

Πίνακας 6.25 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και της πρόσληψης μαγγανίου (ανεξάρτητη μεταβλητή) στο γυναικείο πληθυσμό.

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
Μαγγάνιο (mg)	-0,433	0,206	0,042*
Ηλικία(έτη)	0,001	0,026	0,973
ΔΜΣ (kg/m²)	-0,047	0,059	0,432

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Πίνακας 6.26 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και της πρόσληψης καφεΐνης (ανεξάρτητη μεταβλητή) στον ανδρικό πληθυσμό.

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
Καφεΐνη (mg)	0,005	0,003	0,067
Ηλικία(έτη)	-0,016	0,032	0,611
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,056	0,092	0,547

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Πίνακας 6.27 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και της πρόσληψης χαλκού (ανεξάρτητη μεταβλητή) στον ανδρικό πληθυσμό.

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
Χαλκός (mg)	-1,257	0,517	0,020*
Ηλικία(έτη)	-0,012	0,031	0,697
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,183	0,096	0,064

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Πίνακας 6.28 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και της πρόσληψης σιδήρου (ανεξάρτητη μεταβλητή) στο γυναικείο πληθυσμό.

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
Σίδηρος(mg)	-0,169	0,085	0,055*
Ηλικία(έτη)	-0,011	0,026	0,680
ΔΜΣ (kg/m ²)	-0,047	0,060	0,439

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Πίνακας 6.29 Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του WBC (εξαρτημένη μεταβλητή) και της πρόσληψης μαγγανίου (ανεξάρτητη μεταβλητή) στο συνολικό πληθυσμό.

Μοντέλο για το WBC	B	S.E.	P
Μαγγάνιο (mg)	-0,296	0,131	0,027*
Ηλικία(έτη)	-0,018	0,020	0,378
Φύλο	0,953	0,372	0,012*
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,038	0,052	0,462

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

6.5 Οι μεταβολές των επιπέδων της CRP και του WBC στις τρεις φάσεις της παρέμβασης

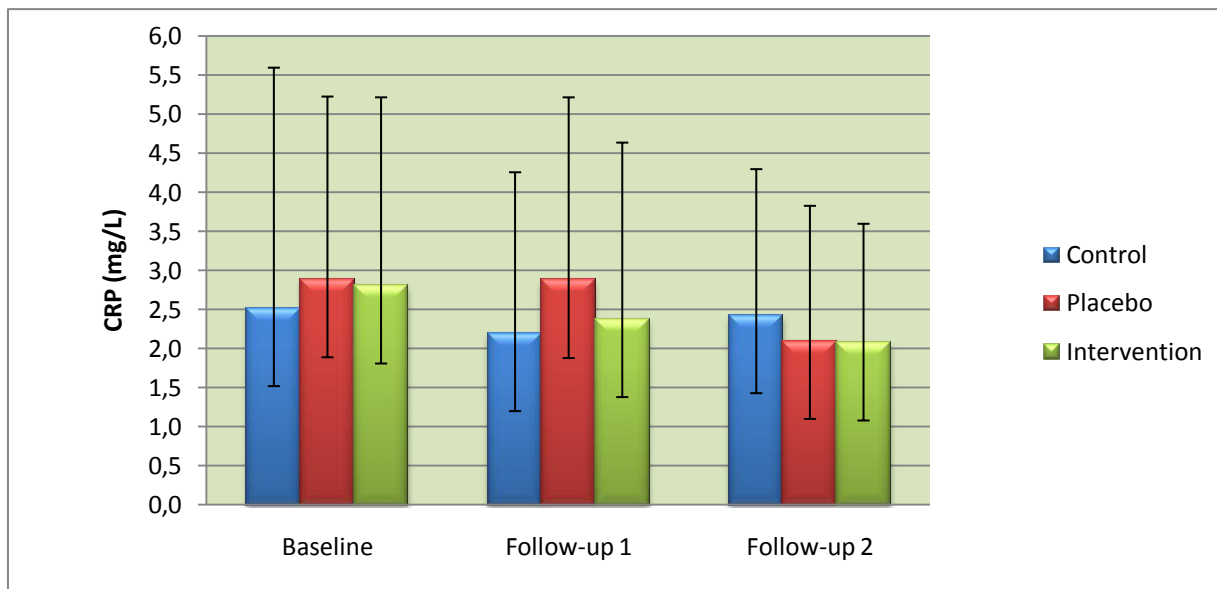
6.5.1 Οι μεταβολές των επιπέδων της CRP στο συνολικό πληθυσμό

Η στατιστική ανάλυση με τη μέθοδο RM-ANOVA έδειξε να υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά μεταβολή της CRP με τη πάροδο του χρόνου μεταξύ των τριών γκρουπ της μελέτης (Πίνακας 6.30). Παράλληλα, παρατηρούμε ότι ενώ μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας placebo, δε διαφοροποιούνται οι μεταβολές στα επίπεδα της CRP, φαίνεται μια διαφοροποίηση και των δύο αυτών γκρουπ της μελέτης με την ομάδα ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα ελέγχου παρατηρείται μια μείωση των επιπέδων της CRP της τάξης του 3,6%, ενώ αντίθετα στην ομάδα placebo και στην ομάδα λήψης του εμπλουτισμένου με φυτοστερόλες γάλακτος (ομάδα παρέμβασης), τα επίπεδα της CRP μειώθηκαν κατά 27,33% και 25,97% αντίστοιχα. Παρατηρείται, δηλαδή, μια μείωση της CRP με τη πάροδο του χρόνου, τόσο στην ομάδα παρέμβασης, όσο και στην ομάδα placebo, κάτι το οποίο δε παρατηρείται στην ομάδα ελέγχου, όπου τα επίπεδα της CRP δε φαίνεται να μεταβάλλονται ιδιαίτερα. Οι παρατηρήσεις αυτές φαίνονται και στο γράφημα του Σχήματος 6.1, όπου παρουσιάζονται διαγραμματικά τα δεδομένα του Πίνακα 6.30. Επιπρόσθετα οι συσχετίσεις αυτές δεν επηρεάστηκαν με τη προσθήκη των συγχυτικών παραγόντων ηλικία, φύλο και ΔΜΣ.

Πίνακας 6.30 Μεταβολές των απόλυτων τιμών της CRP στο συνολικό πληθυσμό (σε παρένθεση φαίνεται ο Μ.Ο. $\pm$ τ.α. των μεταβολών της CRP)

CRP (mg/L)	Baseline Μέσος όρος $\pm$ TA	Follow up 1 Μέσος όρος $\pm$ TA	Follow up 2 Μέσος όρος $\pm$ TA	P-value Group X Time Effect
Ομάδα ελέγχου (n=28)	2,52 $\pm$ 3,08	2,20 $\pm$ 2,06	2,43 $\pm$ 1,87 (0,16 $\pm$ 3,33)	p= 0,076
Ομάδα placebo (n=29)	2,89 $\pm$ 2,34	2,88 $\pm$ 2,34	2,10 $\pm$ 1,73 (-0,79 $\pm$ 2,13)	
Ομάδα παρέμβασης (n=32)	2,81 $\pm$ 2,41	2,38 $\pm$ 2,26	2,08 $\pm$ 1,52 (-0,72 $\pm$ 2,11)	

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001



Σχήμα 6.1: Διαγραμματική απεικόνιση των επιπέδων της CRP στις τρεις φάσεις της παρέμβασης και στις τρεις ομάδες της παρέμβασης στο σύνολο

6.5.2 Οι μεταβολές των επιπέδων της CRP ξεχωριστά σε άνδρες και γυναίκες

Στο Πίνακα 6.31 φαίνονται οι μεταβολές των επιπέδων της CRP ξεχωριστά σε άνδρες και γυναίκες. Η στατιστική ανάλυση έδειξε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των μεταβολών της CRP με τη πάροδο του χρόνου μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης στον γυναικείο πληθυσμό, αλλά όχι στο πληθυσμό των ανδρών.

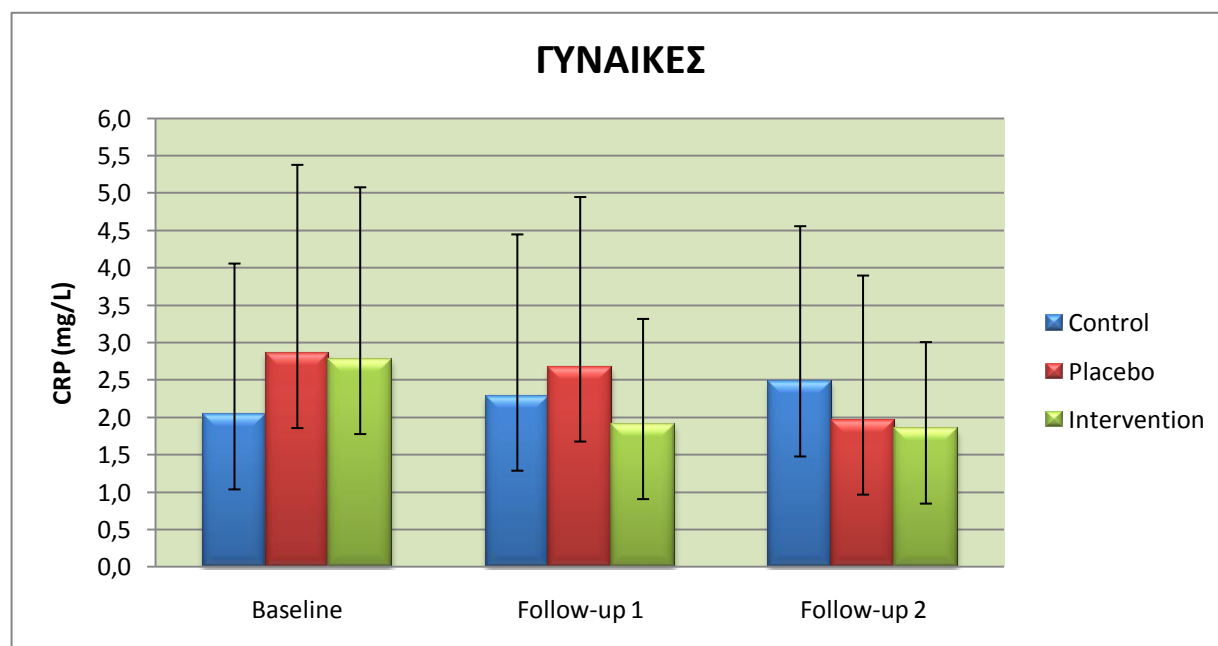
Στις γυναίκες, παρατηρούμε διαφοροποίηση των μεταβολών της CRP μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των άλλων δύο ομάδων της μελέτης (ομάδα placebo και ομάδα παρέμβασης), ενώ δε φαίνεται να διαφοροποιούνται οι μεταβολές στα επίπεδα της CRP μεταξύ της ομάδας που έλαβε το εμπλουτισμένο γάλα και της ομάδας placebo. Στην ομάδα ελέγχου οι γυναίκες αύξησαν τα επίπεδα της CRP κατά 21,6%, ενώ στην ομάδα placebo και στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων κατά 31,1% και 33,45% αντίστοιχα. Ιδιαίτερες διαφοροποιήσεις των επιπέδων της CRP δε παρατηρήθηκαν μεταξύ των τριών ομάδων της παρέμβασης στο πληθυσμό των ανδρών. Και στις τρεις ομάδες παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της CRP (ομάδα ελέγχου: -18,77%, ομάδα placebo: -24,74%, ομάδα παρέμβασης: -15,85%).

Φαίνεται, δηλαδή, στο γυναικείο πληθυσμό μια τάση μείωσης των επιπέδων της CRP με τη πάροδο του χρόνου, τόσο στην ομάδα παρέμβασης, όσο και στην ομάδα placebo, αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου, κάτι το οποίο φάνηκε και στο συνολικό πληθυσμό. Κάτι αντίστοιχο δε παρατηρήθηκε στο πληθυσμό των ανδρών. Οι παρατηρήσεις αυτές φαίνονται και διαγραμματικά στα Σχήματα 6.2 και 6.3.

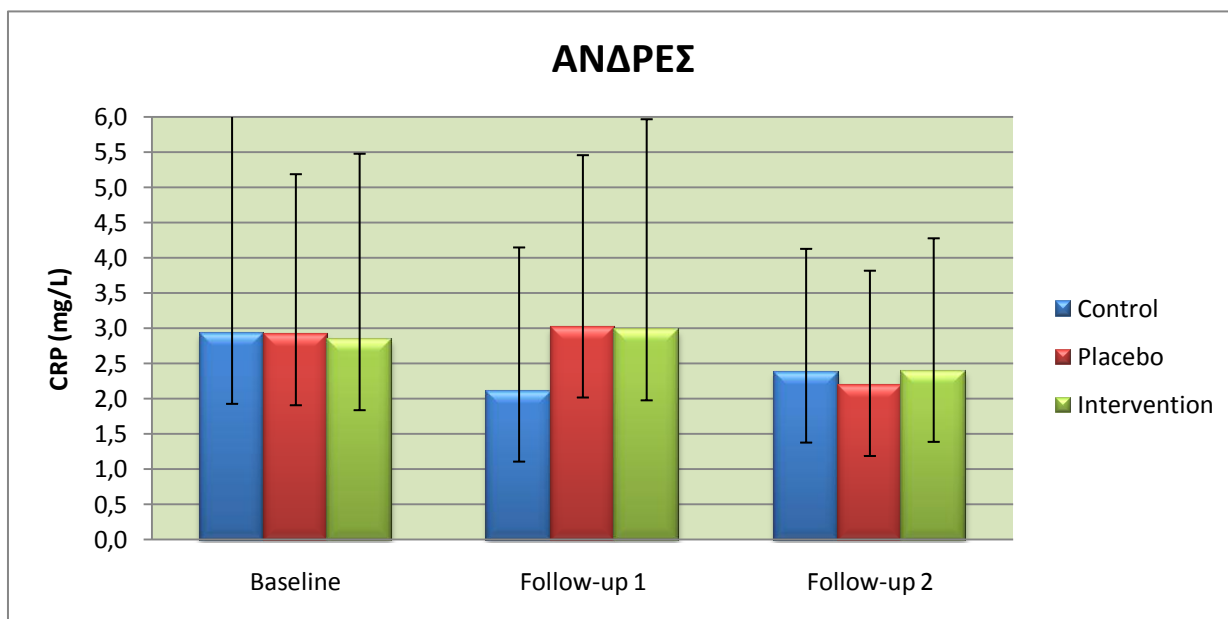
Πίνακας 6.31 Μεταβολές των απόλυτων τιμών της CRP σε γυναίκες και άνδρες ξεχωριστά (σε παρένθεση φαίνεται ο Μ.Ο. $\pm$ τ.α. των μεταβολών της CRP)

CRP (mg/L)		Baseline Μέσος όρος $\pm$ TA	Follow up 1 Μέσος όρος $\pm$ TA	Follow up 2 Μέσος όρος $\pm$ TA	P-value Group X Time Effect
Ομάδα ελέγχου	Γυναίκες (n=13)	2,04 $\pm$ 2,02	2,29 $\pm$ 2,16	2,48 $\pm$ 2,08 (0,45 $\pm$ 1,22)	p= 0,056*
	Άνδρες (n=15)	2,93 $\pm$ 3,79	2,11 $\pm$ 2,04	2,38 $\pm$ 1,75 (-0,08 $\pm$ 4,40)	p=0,305
Ομάδα placebo	Γυναίκες (n=12)	2,86 $\pm$ 2,52	2,68 $\pm$ 2,27	1,97 $\pm$ 1,93 (-0,89 $\pm$ 0,97)	
	Άνδρες (n=17)	2,91 $\pm$ 2,28	3,02 $\pm$ 2,44	2,19 $\pm$ 1,63 (-0,71 $\pm$ 2,69)	
Ομάδα παρέμβασης	Γυναίκες (n=18)	2,78 $\pm$ 2,30	1,91 $\pm$ 1,41	1,85 $\pm$ 1,16 (-0,93 $\pm$ 2,01)	
	Άνδρες (n=14)	2,84 $\pm$ 2,64	2,98 $\pm$ 2,99	2,39 $\pm$ 1,89 (-0,46 $\pm$ 2,27)	

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001



Σχήμα 6.2: Διαγραμματική απεικόνιση των επιπέδων της CRP στις τρεις φάσεις της παρέμβασης και στις τρεις ομάδες της παρέμβασης στο πληθυσμό των γυναικών



Σχήμα 6.3: Διαγραμματική απεικόνιση των επιπέδων της CRP στις τρεις φάσεις της παρέμβασης και στις τρεις ομάδες της παρέμβασης στο πληθυσμό των ανδρών

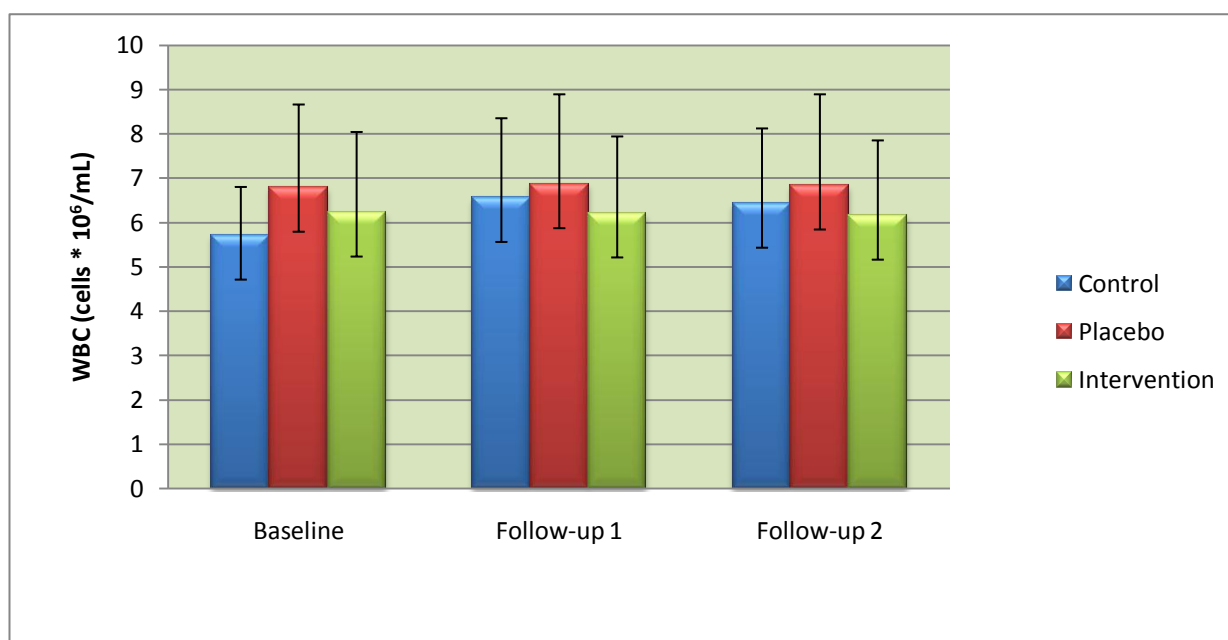
6.5.3 Οι μεταβολές των επιπέδων του WBC στο συνολικό πληθυσμό

Η στατιστική ανάλυση με τη μέθοδο RM-ANOVA έδειξε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών του WBC με τη πάροδο του χρόνου μεταξύ των τριών γκρουπ της μελέτης (Πίνακας 6.32). Παράλληλα, παρατηρούμε ότι ενώ μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας placebo, δε διαφοροποιούνται οι μεταβολές στα επίπεδα του WBC, φαίνεται μια διαφοροποίηση και των δύο αυτών γκρουπ της μελέτης με την ομάδα ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα ελέγχου παρατηρείται μια αύξηση των επιπέδων του WBC της τάξης του 12,61%, ενώ αντίθετα στην ομάδα placebo και στην ομάδα λήψης του εμπλουτισμένου με φυτοστερόλες γάλακτος (ομάδα παρέμβασης), τα επίπεδα του WBC δε μεταβάλλονται ιδιαίτερα (0,74% και 1,12% αντίστοιχα). Φαίνεται, δηλαδή, μια τάση αύξησης του WBC με τη πάροδο του χρόνου στην ομάδα ελέγχου, ενώ τόσο στην ομάδα παρέμβασης, όσο και στην ομάδα placebo τα επίπεδα του WBC δε φαίνεται να μεταβάλλονται ιδιαίτερα. Οι παρατηρήσεις αυτές φαίνονται και στο γράφημα του Σχήματος 6.4, όπου παρουσιάζονται διαγραμματικά τα δεδομένα του Πίνακα 6.31. Επιπρόσθετα οι συσχετίσεις αυτές δεν επηρεάστηκαν με τη προσθήκη των συγχυτικών παραγόντων ηλικία, φύλο και ΔΜΣ.

Πίνακας 6.32 Μεταβολές των απόλυτων τιμών του WBC στο συνολικό πληθυσμό (σε παρένθεση φαίνεται ο Μ.Ο. $\pm$ τ.α. των μεταβολών του WBC)

WBC(cells *10 ⁶ /mL)	Baseline <i>Μέσος όρος $\pm$ TA</i>	Follow up 1 <i>Μέσος όρος $\pm$ TA</i>	Follow up 2 <i>Μέσος όρος $\pm$ TA</i>	P-value <i>Group X Time Effect</i>
Ομάδα ελέγχου (n=24)	5,71 $\pm$ 1,09	6,56 $\pm$ 1,79	6,43 $\pm$ 1,69 (-0,74 $\pm$ 1,53)	p= 0,035*
Ομάδα placebo (n=29)	6,79 $\pm$ 1,87	6,87 $\pm$ 2,02	6,84 $\pm$ 2,05 (0,05 $\pm$ 1,37)	
Ομάδα παρέμβασης (n=31)	6,23 $\pm$ 1,81	6,21 $\pm$ 1,73	6,16 $\pm$ 1,69 (-0,09 $\pm$ 0,94)	

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001



Σχήμα 6.4: Διαγραμματική απεικόνιση των επιπέδων του WBC στις τρεις φάσεις της παρέμβασης και στις τρεις ομάδες της παρέμβασης στο σύνολο

6.5.4 Οι μεταβολές των επιπέδων του WBC ξεχωριστά σε άνδρες και γυναίκες

Στο Πίνακα 6.33 φαίνονται οι μεταβολές των επιπέδων του WBC ξεχωριστά σε άνδρες και γυναίκες. Η στατιστική ανάλυση έδειξε να υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά

στα επίπεδα των μεταβολών του WBC με τη πάροδο του χρόνου μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης στον γυναικείο πληθυσμό, αλλά όχι στο πληθυσμό των ανδρών.

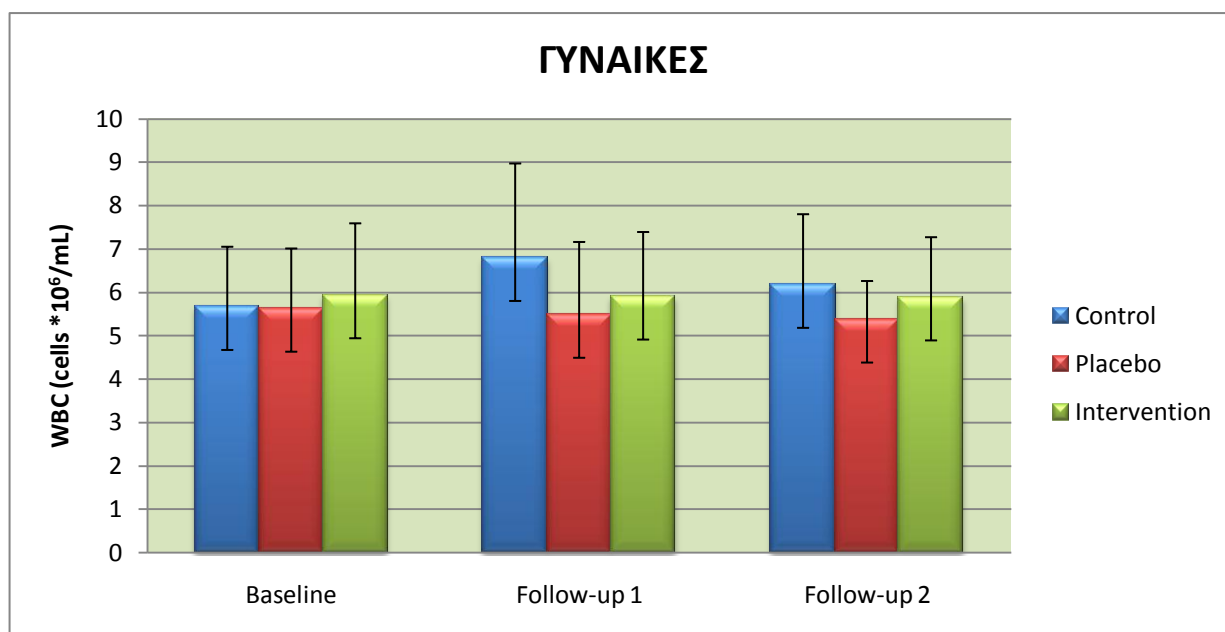
Τόσο στις γυναίκες, όσο και στους άνδρες, παρατηρούμε διαφοροποίηση των μεταβολών του WBC μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των άλλων δύο ομάδων της μελέτης (ομάδα placebo και ομάδα παρέμβασης), ενώ δε φαίνεται να διαφοροποιούνται ιδιαίτερα οι μεταβολές στα επίπεδα του WBC μεταξύ της ομάδας που έλαβε το εμπλουτισμένο γάλα και της ομάδας placebo. Στην ομάδα ελέγχου οι γυναίκες αύξησαν τα επίπεδα του WBC κατά 8,99%, ενώ στην ομάδα placebo και στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων κατά 4,44% και 0,845 αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά μεταβολών για τους άνδρες ήταν τα εξής: ομάδα ελέγχου: 15,97%, ομάδα placebo: 3,42%, ομάδα παρέμβασης: -1,37%).

Φαίνεται, δηλαδή, τόσο στο γυναικείο, όσο και στον ανδρικό πληθυσμό μια τάση αύξησης του WBC με τη πάροδο του χρόνου στην ομάδα ελέγχου, ενώ τόσο στην ομάδα παρέμβασης, όσο και στην ομάδα placebo τα επίπεδα του WBC δε φαίνεται να μεταβάλλονται ιδιαίτερα, κάτι το οποίο φάνηκε και στο συνολικό πληθυσμό. Οι παρατηρήσεις αυτές φαίνονται και διαγραμματικά στα Σχήματα 6.5 και 6.6.

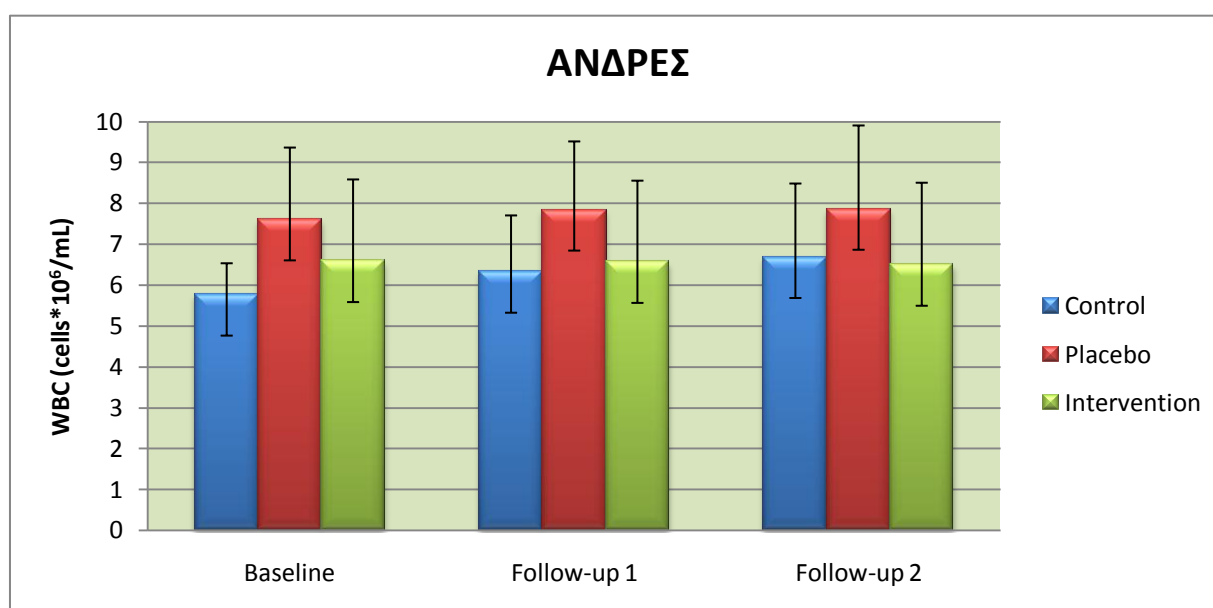
Πίνακας 6.33 Μεταβολές των απόλυτων τιμών του WBC σε γυναίκες και άνδρες ξεχωριστά (σε παρένθεση φαίνεται ο Μ.Ο. $\pm$ τ.α. των μεταβολών του WBC)

WBC((cells *10 ⁶ /mL)		Baseline Μέσος όρος $\pm$ TA	Follow up 1 Μέσος όρος $\pm$ TA	Follow up 2 Μέσος όρος $\pm$ TA	P-value Group X Time Effect
Ομάδα ελέγχου	Γυναίκες (n=12)	5,67 $\pm$ 1,38	6,80 $\pm$ 2,17	6,18 $\pm$ 1,62 (0,52 $\pm$ 1,73)	p=0,088
	Άνδρες (n=12)	5,76 $\pm$ 0,77	6,32 $\pm$ 1,38	6,68 $\pm$ 1,80 (0,95 $\pm$ 1,34)	p=0,205
Ομάδα placebo	Γυναίκες (n=12)	5,63 $\pm$ 1,38	5,49 $\pm$ 1,67	5,38 $\pm$ 0,88 (-0,25 $\pm$ 0,84)	
	Άνδρες (n=17)	7,60 $\pm$ 1,76	7,84 $\pm$ 1,67	7,86 $\pm$ 2,04 (0,26 $\pm$ 1,64)	
Ομάδα παρέμβασης	Γυναίκες (n=17)	5,94 $\pm$ 1,65	5,91 $\pm$ 1,48	5,89 $\pm$ 1,38 (-0,09 $\pm$ 1,06)	
	Άνδρες (n=14)	6,58 $\pm$ 2,00	6,56 $\pm$ 1,99	6,49 $\pm$ 2,01 (-0,09 $\pm$ 0,81)	

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001



Σχήμα 6.5: Διαγραμματική απεικόνιση των επιπέδων του WBC στις τρεις φάσεις της παρέμβασης και στις τρεις ομάδες της παρέμβασης στο γυναικείο πληθυσμό



Σχήμα 6.6: Διαγραμματική απεικόνιση των επιπέδων του WBC στις τρεις φάσεις της παρέμβασης και στις τρεις ομάδες της παρέμβασης στον ανδρικό πληθυσμό

6.6 Επίδραση των μεταβολών ανθρωπομετρικών και βιοχημικών δεικτών στις μεταβολές των επιπέδων της CRP και του WBC κατά τη διάρκεια της παρέμβασης

Στη συνέχεια συσχετίστηκαν τα επίπεδα των μεταβολών της CRP και του WBC, στο συνολικό πληθυσμό και ξεχωριστά σε άνδρες και γυναίκες, με τα επίπεδα των διαφόρων των ανθρωπομετρικών και βιοχημικών δεικτών που σημειώθηκαν στο τέλος της παρέμβασης. Οι μεταβολές (Δ_2) που θα εξεταστούν αφορούν τις διαφορές F2 – B των διαφόρων δεικτών, όπου τα B και F2 αναφέρονται στα επίπεδα των δεικτών στην έναρξη και τον τρίτο μήνα (τέλος) της παρέμβασης αντίστοιχα.

6.6.1 Επίδραση των μεταβολών στα επίπεδα της Δ_2 CRP

Πίνακας 6.34 Συσχέτιση της Δ_2 CRP με τις διαφορές σε ανθρωπομετρικούς δείκτες

	Δ_2 CRP		
	Σύνολο	Γυναίκες	Άνδρες
Δ_2 Βάρος (kg)	r=0,011, p=0,920 (n=90)	r=0,089, p=0,572 (n=43)	r=-0,018, p=0,904 (n=47)
Δ_2 ΔΜΣ (kg/m ²)	r=0,020, p=0,852 (n=90)	r=0,084, p=0,593 (n=43)	r=-0,009, p=0,955 (n=47)
Δ_2 Περιφέρεια μέσης (cm)	r=-0,016, p=0,879 (n=90)	r=-0,044, p=0,777 (n=43)	r=-0,003, p=0,986 (n=47)
Δ_2 % ποσοστό λίπους σώματος	r=-0,028, p=0,797 (n=88)	r=0,103, p=0,516 (n=42)	r=-0,072, p=0,634 (n=46)
Δ_2 ΣΑΠ (mmHg)	r=-0,029, p=0,788 (n=90)	r=0,139, p=0,374 (n=43)	r=-0,120, p=0,422 (n=47)
Δ_2 ΔΑΠ (mmHg)	r=0,108, p=0,310 (n=90)	r=0,220, p=0,156 (n=43)	r=0,052, p=0,726 (n=47)

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Πίνακας 6.35 Συσχέτιση της Δ₂CRP με τις διαφορές σε βιοχημικούς δείκτες

	Δ ₂ CRP		
	Σύνολο	Γυναίκες	Άνδρες
Δ ₂ Γλυκόζη αίματος (mg/dL)	r=0,112, p=0,294 (n=90)	r=0,215, p=0,167 (n=43)	r=0,076, p=0,611 (n=47)
Δ ₂ Ινσουλίνη(μUI/mL)	r=0,116, p=0,277 (n=90)	r=0,087, p=0,577 (n=43)	r=0,123, p=0,411 (n=47)
Δ ₂ Ομοκυστεΐνη(μmol/L)	r=0,047, p=0,662 (n=90)	r=0,259, p=0,092 (n=43)	r=-0,032, p=0,829 (n=47)
Δ ₂ TAC(nmol/μL)	r=0,021, p=0,843 (n=88)	r=0,038, p=0,813 (n=42)	r=0,017, p=0,913 (n=46)
Δ ₂ Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	r=-0,100, p=0,348 (n=90)	r=0,090, p=0,565 (n=43)	r=-0,184, p=0,217 (n=47)
Δ ₂ Ολική χοληστερόλη/HDL-C	r=-0,108, p=0,309 (n=90)	r=-0,125, p=0,424 (n=43)	r=0,025, p=0,868 (n=47)
Δ ₂ LDL-C (mg/dL)	r=-0,066, p=0,538 (n=90)	r=0,095, p=0,545 (n=43)	r=-0,134, p=0,368 (n=47)
Δ ₂ HDL-C (mg/dL)	r=-0,073, p=0,492 (n=90)	r=0,171, p=0,274 (n=43)	r=-0,222, p=0,134 (n=47)
Δ ₂ Τριγλυκερίδια (mg/dL)	r=-0,006, p=0,954 (n=90)	r=-0,148, p=0,342 (n=43)	r=-0,100, p=0,505 (n=47)
Δ ₂ apoA (mg/dL)	r=-0,176, p=0,098 (n=90)	r=0,192, p=0,218 (n=43)	r=-0,351, p=0,016* (n=47)
Δ ₂ apoB (mg/dL)	r=-0,034, p=0,751 (n=90)	r=0,104, p=0,508 (n=43)	r=-0,090, p=0,548 (n=47)
Δ ₂ β – καροτένιο(mg/dL)	r=-0,065, p=0,544 (n=90)	r=0,007, p=0,965 (n=43)	r=-0,105, p=0,481 (n=47)
Δ ₂ B ₁₂ (pg/mL)	r=-0,099, p=0,352 (n=90)	r=-0,171, p=0,274 (n=43)	r=-0,074, p=0,623 (n=47)
Δ ₂ Φυλλικό οξύ(ng/mL)	r=-0,091, p=0,394 (n=90)	r=-0,151, p=0,333 (n=43)	r=-0,069, p=0,645 (n=47)
Δ ₂ TBARS (nmol/100μL)	r=-0,081, p=0,489 (n=75)	r=-0,056, p=0,745 (n=36)	r=-0,093, p=0,575 (n=39)
Δ ₂ LpPLA ₂ (nmol/min/mL)	r=0,099, p=0,366 (n=84)	r=0,332, p=0,036* (n=40)	r=0,038, p=0,807 (n=44)
Δ ₂ WBC(cells*10 ⁶ /mL)	r=0,095, p=0,384 (n=86)	r=0,088, p=0,581 (n=42)	r=0,102, p=0,509 (n=44)

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Σύμφωνα με τις συσχετίσεις που παρουσιάζονται στο Πίνακα 6.34 οι μεταβολές στα επίπεδα της CRP (Δ₂CRP) δε φαίνεται να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με κάποια από τις μεταβολές που σημειώθηκαν στους ανθρωπομετρικούς δείκτες στο τέλος της παρέμβασης. Όσον αφορά τις συσχετίσεις με τις αλλαγές των βιοχημικών δεικτών που φαίνονται στον Πίνακα 6.35, παρατηρείται μια στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση στον ανδρικό πληθυσμό μεταξύ των αλλαγών στα επίπεδα της CRP (Δ₂CRP) και των μεταβολών της απολιποπρωτεΐνης Α (Δ₂apoA) στο ίδιο χρονικό διάστημα, καθώς επίσης και μια σημαντική θετική συσχέτιση των αλλαγών αυτών στη CRP με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα δραστηρότητας της Δ₂LpPLA₂ (Δ₂LpPLA₂)στις γυναίκες. Ασθενέστερες οριακές συσχετίσεις διακρίνονται και με τις μεταβολές της apoA (αρνητική συσχέτιση) στο συνολικό πληθυσμό (p=0,098), καθώς επίσης

και με τις διαφορές που σημειώθηκαν στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης (θετική συσχέτιση) στις γυναίκες ($p=0,092$).

Χρησιμοποιώντας την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για τη επιβεβαίωση της στατιστικής σημαντικότητας των παραπάνω συσχετίσεων, θέτοντας ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο και το $\Delta_2\Delta\text{M}\Sigma$, φάνηκε ότι η συσχέτιση των επιπέδων της $\Delta_2\text{CRP}$ με τη $\Delta_2\text{LpPLA}_2$ (θετική) στις γυναίκες και τη $\Delta_2\text{apoA}$ (αρνητική) στους άνδρες, παραμένει σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα με p -value 0,040 και 0,017 αντίστοιχα. Οι οριακές συσχετίσεις με τις μεταβολές της apoA στο συνολικό πληθυσμό και της ομοκυστεΐνης στις γυναίκες, βρέθηκε να διατηρούνται στα ίδια οριακά επίπεδα ($p=0,098$ και $p=0,095$ αντίστοιχα).

6.6.2 Επίδραση των μεταβολών στα επίπεδα της $\Delta_2\text{WBC}$

Πίνακας 6.36 Συσχέτιση της $\Delta_2\text{WBC}$ με τις διαφορές σε ανθρωπομετρικούς δείκτες

	$\Delta_2\text{WBC}$		
	Σύνολο	Γυναίκες	Άνδρες
$\Delta_2\text{Βάρος (kg)}$	$r=0,163, p=0,133$ ($n=86$)	$r=-0,032, p=0,842$ ($n=42$)	$r=0,310, p=0,040^*$ ($n=44$)
$\Delta_2\Delta\text{M}\Sigma (\text{kg/m}^2)$	$r=0,145, p=0,184$ ($n=86$)	$r=-0,041, p=0,795$ ($n=42$)	$r=0,302, p=0,047^*$ ($n=44$)
$\Delta_2\text{Περιφέρεια μέσης (cm)}$	$r=0,138, p=0,205$ ($n=86$)	$r=0,094, p=0,555$ ($n=42$)	$r=0,196, p=0,202$ ($n=44$)
$\Delta_2\%$ ποσοστό λίπους σώματος	$r=-0,034, p=0,761$ ($n=84$)	$r=0,090, p=0,576$ ($n=41$)	$r=-0,146, p=0,349$ ($n=43$)
$\Delta_2\text{ΣΑΠ (mmHg)}$	$r=-0,014, p=0,895$ ($n=86$)	$r=-0,247, p=0,115$ ($n=42$)	$r=0,215, p=0,161$ ($n=44$)
$\Delta_2\Delta\text{ΑΠ (mmHg)}$	$r=0,073, p=0,504$ ($n=86$)	$r=-0,008, p=0,962$ ($n=42$)	$r=0,226, p=0,140$ ($n=44$)

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$

Πίνακας 6.37 Συσχέτιση της $\Delta_2\text{WBC}$ με τις διαφορές σε βιοχημικούς δείκτες

	$\Delta_2\text{WBC}$		
	Σύνολο	Γυναίκες	Άνδρες
$\Delta_2\text{Γλυκόζη αίματος (mg/dL)}$	$r=0,129, p=0,237$ ($n=86$)	$r=-0,010, p=0,949$ ($n=42$)	$r=0,206, p=0,179$ ($n=44$)
$\Delta_2\text{Ινσουλίνη}(\mu\text{UI/mL})$	$r=0,175, p=0,107$ ($n=86$)	$r=0,213, p=0,175$ ($n=42$)	$r=0,164, p=0,288$ ($n=44$)
$\Delta_2\text{Ομοκυστεΐνη}(\mu\text{mol/L})$	$r=-0,022, p=0,844$ ($n=86$)	$r=-0,226, p=0,150$ ($n=42$)	$r=0,143, p=0,354$ ($n=44$)

Δ_2 TAC(nmol/ μ L)	r=0,136, p=0,217 (n=84)	r=0,238, p=0,134 (n=41)	r=0,066, p=0,676 (n=43)
Δ_2 Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	r=0,111, p=0,308 (n=86)	r=0,034, p=0,831 (n=42)	r=0,183, p=0,235 (n=44)
Δ_2 Ολική χοληστερόλη/HDL-C	r=-0,141, p=0,195 (n=86)	r=-0,321, p=0,038* (n=42)	r=-0,049, p=0,750 (n=44)
Δ_2 LDL-C (mg/dL)	r=0,052, p=0,638 (n=86)	r=-0,057, p=0,721 (n=42)	r=0,161, p=0,292 (n=44)
Δ_2 HDL-C (mg/dL)	r=0,245, p=0,023* (n=86)	r=0,330, p=0,033* (n=42)	r=0,139, p=0,368 (n=44)
Δ_2 Τριγλυκερίδια (mg/dL)	r=0,060, p=0,586 (n=86)	r=0,002, p=0,991 (n=42)	r=0,086, p=0,581 (n=44)
Δ_2 apoA (mg/dL)	r=0,265, p=0,014* (n=86)	r=0,282, p=0,070 (n=42)	r=0,239, p=0,117 (n=44)
Δ_2 apoB (mg/dL)	r=0,103, p=0,346 (n=86)	r=0,093, p=0,560 (n=42)	r=0,138, p=0,372 (n=44)
$\Delta_2\beta$ – καροτενίο(mg/dL)	r=-0,178, p=0,101 (n=86)	r=-0,025, p=0,876 (n=42)	r=-0,294, p=0,053* (n=44)
Δ_2 B ₁₂ (pg/mL)	r=-0,138, p=0,205 (n=86)	r=-0,059, p=0,711 (n=42)	r=-0,243, p=0,111 (n=44)
Δ_2 Φυλλικό οξύ(ng/mL)	r=-0,130, p=0,233 (n=86)	r=0,009, p=0,954 (n=42)	r=-0,298, p=0,049* (n=44)
Δ_2 TBARS (nmol/100 μ L)	r=0,126, p=0,296 (n=71)	r=-0,061, p=0,729 (n=35)	r=0,249, p=0,142 (n=36)
Δ_2 LpPLA ₂ (nmol/min/mL)	r=0,076, p=0,499 (n=81)	r=-0,068, p=0,680 (n=39)	r=0,232, p=0,140 (n=42)
Δ_2 CRP(mg/L)	r=0,095, p=0,384 (n=86)	r=0,088, p=0,581 (n=42)	r=0,102, p=0,509 (n=44)

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Από τα αποτελέσματα των συσχετίσεων που παρουσιάζονται στο Πίνακα 6.36 διακρίνουμε μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση των μεταβολών που σημειώθηκαν στα επίπεδα του WBC (Δ_2 WBC) με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στο σωματικό βάρος (Δ_2 Βάρος) και στο ΔΜΣ (Δ_2 ΔΜΣ), στο πληθυσμό των ανδρών. Όσον αφορά τις συσχετίσεις με τις αλλαγές των βιοχημικών δεικτών που φαίνονται στον Πίνακα 6.37, παρατηρείται μια στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση στον γυναικείο πληθυσμό μεταξύ των αλλαγών στα επίπεδα του WBC (Δ_2 WBC) και των μεταβολών του λόγου ολικής χοληστερόλης / HDL χοληστερόλη (Δ_2 Ολική χοληστερόλη/HDL-C) στο ίδιο χρονικό διάστημα, καθώς επίσης και μια σημαντική θετική συσχέτιση των αλλαγών αυτών στο WBC με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα δραστηριότητας της HDL χοληστερόλης (Δ_2 HDL-C) και της απολιποπρωτεΐνης Α (Δ_2 apoA), τόσο στο σύνολο του πληθυσμού, όσο και στις γυναίκες, αν και στις γυναίκες η συσχέτιση με την Δ_2 apoA είναι ορική. Σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις διακρίνονται επίσης και με τις διαφορές στα επίπεδα του β-καροτενίου ($\Delta_2\beta$ – καροτενίο) και του φυλλικού οξέος (Δ_2 Φυλλικό οξύ).

Με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για τη επιβεβαίωση της στατιστικής σημαντικότητας των παραπάνω συσχετίσεων, θέτοντας ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο και το Δ_2 ΔΜΣ, φάνηκε ότι η συσχέτιση των επιπέδων της Δ_2 WBC με τη Δ_2 Βάρος και

$\Delta_2\Delta M\Sigma$ (θετική) στους άνδρες παραμένει σε οριακά στατιστικά σημαντικά επίπεδα με p-value 0,066 και 0,055 αντίστοιχα. Να διατηρούνται, επίσης, βρέθηκε και οι θετικές συσχετίσεις με τη Δ_2HDL-C στο σύνολο του πληθυσμού και τις γυναίκες με $p=0,036$ και 0,016 αντίστοιχα, καθώς και αυτές με την Δ_2 Ολική χοληστερόλη/ $HDL-C$ ($p=0,025$, αρνητική) στις γυναίκες και την Δ_2apoA ($p=0,027$, θετική) στο σύνολο του πληθυσμού. Οι οριακές συσχετίσεις με τις μεταβολές της apoA στο γυναικείο πληθυσμό βρέθηκε να διατηρούνται στα ίδια οριακά επίπεδα ($p=0,088$). Αντιθέτως οι συσχετίσεις της Δ_2WBC με τη διαφορά στα επίπεδα του β-καροτενίου και του φυλλικού φάνηκε να εξαφανίζονται μετά την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπερχοληστερολαιμία αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου που σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση και κατά συνέπεια την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η έκθεση για μήνες ή χρόνια σε αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση στο αρτηριακό τοίχωμα, τροποποιώντας τη δομή και τη λειτουργία του. Αν και είναι γνωστό ότι κατά την ανάπτυξη αθηρωματικών βλαβών οι μεγάλες αρτηρίες παρουσιάζουν ένα φλεγμονώδη φαινότυπο, μόλις πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι η υπερχοληστερολαιμία προκαλεί φαινοτυπικές αλλαγές στη μικροκυκλοφορία, που συνάδουν με οξειδωτικό στρες και φλεγμονώδη απόκριση. Μάλιστα αυτές οι μικροαγγειακές αλλαγές φαίνεται να προκαλούνται πολύ πριν την εμφάνιση των λιπαρών αλλοιώσεων στις μεγάλες αρτηρίες. Η υπερχοληστερολαιμία και γενικά οι δυσλιπιδαιμίες αποτελούν παθολογικές καταστάσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται από συστηματική φλεγμονή. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης σχετίζονται στενά με την απελευθέρωση προφλεγμονωδών μορίων στη κυκλοφορία, και αυτός ο φλεγμονώδης φαινότυπος προωθείται πολύ πριν την εμφάνιση αθηρωσκληρωτικών αλλοιώσεων ως αποτέλεσμα των υψηλών συγκεντρώσεων χοληστερόλης στο αίμα. Με αυτή τη βάση, αρκετές επιδημιολογικές αλλά και κλινικές μελέτες που ασχολούνται με υπερχοληστερολαιμικό πληθυσμό, ερευνούν παράλληλα με άλλους βιοχημικούς και ανθρωπομετρικούς δείκτες και τα επίπεδα διαφόρων δεικτών φλεγμονής σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ο συνολικός αριθμός λευκοκυττάρων αποτελούν, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, κλασσικούς δείκτες συστηματικής φλεγμονής και είναι δυο εύκολες μετρήσεις που μας βοηθούν να εκτιμήσουμε την επίδραση διατροφικών παρεμβάσεων στο βαθμό συστηματικής φλεγμονής. Η CRP αποτελεί μια από τις πρωτεΐνες οξείας φάσης και είναι μια παθολογική πρωτεΐνη που εμφανίζεται στο αίμα κατά τη διάρκεια κάθε φλεγμονώδους διεργασίας. Η CRP συντίθεται στο ήπαρ κάτω από τον έλεγχο των κυτταροκινών (π.χ. IL-6) και τα επίπεδά της αντανακλούν το βαθμό ιστικής βλάβης ή το μέγεθος της φλεγμονώδους απάντησης. Θεωρείται ότι εμπλέκεται στην παθογένεια διαφόρων χρόνιων νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος, η νόσος Αλσχάιμερ και διάφορα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η CRP αποτελεί ισχυρό δείκτη πρόβλεψης πρωτογενούς και δευτερογενούς καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι τιμές της κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες κινδύνου, χαμηλού (<1mg/L), μεσαίου (1-3 mg/L) και υψηλού κινδύνου (>3mg/L) [249]. Ο WBC αναφέρεται στο συνολικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερειακό αίμα. Πρόκειται για ένα ετερογενές σύνολο

κυτταρικών πληθυσμών, όπου αποτελούν και τα κύρια κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυξημένα επίπεδα λευκοκυττάρων ($>11 \text{ cells} \cdot 10^6/\text{mL}$), παρατηρούνται σε περιπτώσεις λοιμώξεων και φλεγμονωδών καταστάσεων. Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο στη βιβλιογραφία ότι τα αυξημένα επίπεδα του WBC σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη οξέων αθηροσκληρωτικών και καρδιαγγειακών συμβάντων [250, 251, 252]. Μάλιστα, ο κίνδυνος αυτός είναι ακόμα υψηλότερος όταν τα αυξημένα επίπεδα WBC συνοδεύονται και από αυξημένες συγκεντρώσεις CRP [250].

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα αυξημένα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης σχετίζονται με αυξημένες συγκεντρώσεις δεικτών συστηματικής φλεγμονής, είναι εύλογο αυτοί οι δείκτες να έχουν αποτελέσει αντικείμενο μελέτης τόσο διατροφικών, όσο και φαρμακευτικών παρεμβάσεων σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς. Οι φυτικές στερόλες και στανόλες χρησιμοποιούνται ευρέως σε τέτοιου είδους παρεμβάσεις, ιδιαίτερα μέσω της προσθήκης αυτών σε γαλακτοκομικά προϊόντα, βελτιώνοντας σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ. Με αυτή τη λογική, πραγματοποιήσαμε μια παρόμοια διαιτητική παρέμβαση με γάλα εμπλουτισμένο με φυτοστερόλες, ω-3 λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικά για να διαπιστώσουμε τελικά αν η διατροφή μπορεί να επιφέρει αλλαγές στο βαθμό συστηματικής φλεγμονής, όπως αυτός εκτιμήθηκε από τα επίπεδα της CRP και του WBC. Συνεπώς, η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται στη μέτρηση των επιπέδων της CRP και του WBC στο πλάσμα των εθελοντών με υπερχοληστερολαιμία και στη μεταβολή αυτών στην πορεία της παρέμβασης.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα των μετρήσεων βασικών βιοχημικών και ανθρωπομετρικών δεικτών, όπου έγιναν στο δείγμα στην αρχή της παρέμβασης, φαίνεται ότι πρόκειται για ένα πληθυσμό μέτρια υπερχοληστερολαιμικό, υπέρβαρο, με αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους, ηλικίας 40-60 ετών, κατάλληλα επιλεγμένο ώστε να μην εμφανίζει κάποιο άλλο παθολογικό βιοχημικό εύρημα. Ο πληθυσμός μας δηλαδή είναι νορμογλυκαιμικός και έχει φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Όπως φαίνεται και στους πίνακες 6.2 και 6.3 υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών, τόσο στα ανθρωπομετρικά (ηλικία, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, % ποσοστό σωματικού λίπους), όσο και στα βιοχημικά χαρακτηριστικά (ΣΑΠ, ΔΑΠ, Ολική χοληστερόλη/HDL-C, HDL, Apo-A, Apo-B, Ομοκυστεΐνη, B₁₂). Σύμφωνα με τα δεδομένα των Πινάκων 5.4 και 5.5 δε παρατηρήθηκαν διαφορές σε βιοχημικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ των τριών υπό-εξέταση ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης, υποδεικνύοντας έτσι μία ομοιογένεια μεταξύ των υποκειμένων στις τρεις ομάδες πριν την έναρξη της παρέμβασης.

Όσον αφορά το βαθμό συστηματικής φλεγμονής του πληθυσμού της μελέτης μας, αυτός εκτιμήθηκε, όπως αναφέρθηκε, από τα επίπεδα της CRP και του WBC. Τα επίπεδα της CRP των

υποκειμένων μας πριν τη παρέμβαση ήταν $2,73 \pm 2,58$ mg/L, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Η τιμή αυτή προσδιορίζει ένα πληθυσμό με μέτριο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων [249]. Ανασκόπηση βιβλιογραφικών δεδομένων δείχνει μια μεγάλη διακύμανση των τιμών της CRP σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς. Συγκρίσιμες τιμές με αυτές της μελέτης μας αναφέρονται σε μελέτη με υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς και BMI 26 kg/m^2 , όπου η CRP ήταν $3,3 \text{ mg/L}$ [253], καθώς επίσης και σε άλλους πληθυσμούς με αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης, όπου οι αντίστοιχες τιμές CRP κυμαίνονται μεταξύ $2 - 3 \text{ mg/L}$ [254]. Πιο υψηλά επίπεδα αυτού του δείκτη φλεγμονής έχουν παρατηρηθεί σε πληθυσμούς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (CRP= $3,7 \text{ mg/L}$) [255] και σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με επιπλέον παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (CRP= $5,2 \text{ mg/L}$) [256]. Μελέτη σε ασθενείς με πιο σοβαρού βαθμού υπερχοληστερολαιμία (TC= $300-500 \text{ mg/dl}$) δείχνουν ακόμα πιο υψηλά επίπεδα CRP (20 mg/L) [257]. Ωστόσο, ευρήματα άλλων μελετών σε άτομα με παρόμοιου βαθμού υπερχοληστερολαιμία δίνουν τιμές CRP $<1 \text{ mg/L}$ [258, 259]. Βασικό χαρακτηριστικό των υποκειμένων αυτών των μελετών είναι ο φυσιολογικός ΔΜΣ ($<25 \text{ kg/m}^2$). Πιθανόν, το αυξημένο σωματικό βάρος και ποσοστό λίπους σώματος των ατόμων της μελέτης μας, παράλληλα με τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, συνεισφέρει σε μια επιπλέον αύξηση των επιπέδων της CRP [260]. Γενικά, από τις διάφορες μελέτες φαίνεται ότι τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL χοληστερόλης σαφώς επηρεάζουν τα επίπεδα της CRP, αλλά η τελική τιμή της καθορίζεται και από την συνύπαρξη άλλων παραγόντων, όπως είναι το αυξημένο σωματικό βάρος και λίπος, την ύπαρξη παράλληλα άλλων καρδιαγγειακών νοσημάτων ή παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά.

Σχετικά με τα επίπεδα του WBC, η τιμή του πριν την παρέμβαση ήταν $6,28 \pm 1,67$ cells* $10^6/\text{mL}$. Οι διαφορές στα επίπεδα του WBC μεταξύ των δύο φύλων ήταν στατιστικά σημαντικές, με τους άνδρες να παρουσιάζουν πιο αυξημένα επίπεδα σε σχέση με αυτά των γυναικών. Τα επίπεδα λευκοκυττάρων του πληθυσμού μας βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά όρια ($4,5 - 11,0$ cells* $10^6/\text{mL}$) και είναι συγκρίσιμα με τα επίπεδα υποκειμένων άλλων μελετών. Σε σχετική μελέτη των Huang et al. τα επίπεδα WBC ασθενών με μέτρια υπερχοληστερολαιμία ήταν $6,03$ cells* $10^6/\text{mL}$, ενώ φάνηκε ότι τα επίπεδα των λευκοκυττάρων ήταν πιο αυξημένα στα άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία ή συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία ($6,7 - 6,9$ cells* $10^6/\text{mL}$) [261]. Αν και τα επίπεδα των λευκοκυττάρων στους πληθυσμούς υπερχοληστερολαιμικών είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια, φαίνεται ότι είναι σημαντικά αυξημένα όταν συγκρίνονται με τα αντίστοιχα επίπεδα υγιών πληθυσμών [262, 263].

Στη συνέχεια της στατιστικής μας ανάλυσης, πραγματοποιήθηκε συσχέτιση των δύο υπό μελέτη φλεγμονωδών δεικτών με τους διάφορους ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς δείκτες

που μετρήθηκαν στα δείγματα της μελέτης στην αρχή της παρέμβασης. Από το σύνολο των συσχετίσεων που βρέθηκαν παρουσιάζονται στη συνέχεια αυτές που διατήρησαν τη στατιστική σημαντικότητα και μετά την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης που πραγματοποιήθηκε, θέτοντας ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ.

Όσον αφορά τη CRP, η μόνη στατιστικά σημαντική συσχέτιση που βρέθηκε ήταν με τα επίπεδα του WBC, όπου φάνηκε να είναι θετική, δηλαδή όσο αυξάνονται τα επίπεδα του ενός δείκτη αυξάνονται και τα επίπεδα του άλλου. Η σχέση αυτή ήταν αναμενόμενη, καθώς η CRP και το WBC, αποτελούν και τα δύο κλινικούς δείκτες που σχετίζονται άμεσα με τις φλεγμονώδεις διεργασίες. Οι Brighenti et al. αποδεικνύουν αυτή τη συσχέτιση παρατηρώντας ότι τα άτομα που βρίσκονταν στο τέταρτο τεταρτημόριο ως προς τα επίπεδα της CRP ($>4,1$ mg/L), είχαν και σημαντικά αυξημένα επίπεδα λευκοκυττάρων ($p<0,001$) σε σχέση με τα άτομα που βρίσκονταν στο 1^ο, 2^ο, και 3^ο τεταρτημόριο [208]. Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώνεται και από τις μελέτες των Kato et al. και Berrahmou et al. [264, 265].

Σχετικά με τις συσχετίσεις του WBC, βρέθηκε μια αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα στον ορό του β-καροτενίου, τόσο στο σύνολο του πληθυσμού, όσο και στις γυναίκες. Η αντίστροφη αυτή σχέση μεταξύ των επιπέδων β-καροτενίου και WBC επιβεβαιώνεται από πολλές μεγάλες μελέτες στην βιβλιογραφία. Οι Kritchevsky et al. χρησιμοποιώντας δεδομένα από την επιδημιολογική μελέτη NHANES III, παρατήρησαν σε μεγάλο δείγμα μη καπνιστών ενηλίκων ότι τα άτομα με υψηλά επίπεδα λευκοκυττάρων παρουσίαζαν μειωμένες συγκεντρώσεις β-καροτενίου, αλλά και άλλων καροτενοειδών, στον ορό [209]. Οι Erlinger et al., προσπαθώντας να εξηγήσουν την αρνητική συσχέτιση του β-καροτενίου (ορού) με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών και άλλων νοσήματων, διαπίστωσαν μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση των επιπέδων β-καροτενίου στον ορό με το WBC και τη CRP [266]. Η ίδια αρνητική συσχέτιση διαπιστώθηκε και στην μελέτη YALTA, και μάλιστα φάνηκε ότι η σχέση αυτή ήταν ισχυρότερη στους καπνιστές [267]. Η αντίστροφη σχέση του β-καροτενίου με τους δείκτες φλεγμονής έχει φανεί και από τις μελέτες των van Herpen-Broekmans et al, Kritchevsky et al. και Seljeflot et al. [207, 209, 268]. Η ερμηνεία αυτών των συσχετίσεων δεν είναι πάντα εύκολη, διότι υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στο καθορισμό τους, όπως είναι το κάπνισμα και η διαιτητική πρόσληψη β-καροτενίου. Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα αυξάνει τους δείκτες συστηματικής φλεγμονής και ότι οι καπνιστές έχουν χαμηλότερα επίπεδα β-καροτενίου στον ορό από τους μη-καπνιστές, ανεξάρτητα από τη διαιτητική πρόσληψη β-καροτενίου. Ένας μηχανισμός με τον οποίο μπορεί να εξηγηθεί η αντιφλεγμονώδης δράση του β-καροτενίου είναι μέσω της συνεισφοράς του στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού. Το β-καροτένιο, ως αντιοξειδωτικό έχει την ικανότητα να δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και

αζώτου, προστατεύοντας από το οξειδωτικό στρες, το οποίο όπως έχει αναφερθεί επάγει τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης. Ωστόσο, αποτελέσματα ερευνών δεν επιβεβαιώνουν πάντα τον αντιοξειδωτικό ρόλο των καροτενοειδών, καθώς υπάρχουν δεδομένα που παρουσιάζουν ουδέτερη, αντιοξειδωτική ή προ-οξειδωτική δράση αυτών. Πιθανόν, να υπάρχουν κάποιοι άλλοι μηχανισμοί που καθορίζουν την επίδραση του β-καροτενίου στους δείκτες φλεγμονής, οι οποίοι δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί. Βέβαια, η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του β-καροτενίου με το WBC, που βρέθηκε στη μελέτη μας και η οποία δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχα στα επίπεδα της CRP, μπορεί να μην αντικατοπτρίζει την επίδραση του β-καροτενίου στις διεργασίες της φλεγμονής, αλλά να φανερώνει μια πιο άμεση επίδραση του β-καροτενίου στα λευκοκύτταρα. Έχει βρεθεί ότι το β-καροτένιο επηρεάζει τη λειτουργία των λευκοκυττάρων και τα μειωμένα επίπεδά του που παρατηρούνται στα άτομα με αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων πιθανόν να φανερώνουν μια αυξημένη απαίτηση αυτού του καροτενοειδούς ή του μεταβολίτη του (βιταμίνη Α) από τα λευκοκύτταρα [209, 269]. Σίγουρα, απαιτείται περισσότερη έρευνα, ώστε να διευκρινιστεί ο ακριβής ρόλος του β-καροτενίου στις λειτουργίες του οργανισμού, καθώς τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα μας οδηγούν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα.

Ένα άλλο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν μια αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του WBC με τη διαιτητική πρόσληψη μαγγανίου στο συνολικό πληθυσμό και στις γυναίκες, και χαλκού στο πληθυσμό των ανδρών. Φαίνεται, δηλαδή, ότι οι μειωμένες διαιτητικές προσλήψεις αυτών των στοιχείων, σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα λευκοκυττάρων στο αίμα. Ωστόσο, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να συσχετίζουν το διαιτητικό μαγγάνιο με τον αριθμό λευκοκυττάρων ή γενικά με τους δείκτες φλεγμονής. Είναι πιθανό η αντίστροφη σχέση που παρατηρείται να οφείλεται στο γεγονός ότι το διαιτητικό μαγγάνιο είναι απαραίτητο για να δράσει η Mg-SOD, μια μορφή υπεροξειδικής δυσμουτάσης η οποία απαιτεί για τη δράση της Mg στο ενεργό της κέντρο. Το ένζυμο αυτό λειτουργεί ως αντιοξειδωτικό, αδρανοποιώντας τις ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται στον οργανισμό και μέσω αυτής της ικανότητάς του είναι πιθανό να μειώνει τη φλεγμονή. Έτσι, σε περιπτώσεις μειωμένης διαιτητικής πρόσληψης μαγγανίου, η χαμηλή διαθεσιμότητα αυτού του στοιχείου στον οργανισμό, μπορεί να επηρεάζει δυσμενώς τη λειτουργία της Mg-SOD, με αποτέλεσμα το αυξημένο οξειδωτικό στρες να οδηγεί και σε αύξηση των δεικτών φλεγμονής. Παρόμοια εξήγηση μπορεί να δοθεί και για την αρνητική συσχέτιση του διαιτητικού χαλκού με το WBC, καθώς ο χαλκός είναι συμπαράγοντας της CuZn-SOD, μιας άλλης μορφή του ενζύμου που απαιτεί χαλκό στο ενεργό της κέντρο. Ωστόσο, οι Simona et al., σε μελέτη τους για τη σχέση μεταξύ των επιπέδων χαλκού (διαιτητική πρόσληψη και επίπεδα στον ορό) και διαφόρων δεικτών οξειδωτικού στρες και φλεγμονής,

βρήκαν μια θετική συσχέτιση του χαλκού με τα επίπεδα της hs-CRP, κάτι το οποίο έρχεται σε αντίθεση με τα δικά μας ευρήματα [270]. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί, λαμβάνοντας υπόψη κάποια χαρακτηριστικά του χαλκού. Έχει φανεί ότι ο χαλκός παρουσιάζει αντιοξειδωτική και προ-οξειδωτική δράση, για αυτό και ο ακριβής του ρόλος στην οξειδωτική διαδικασία είναι αμφισβητούμενος. Η αντιοξειδωτική του δράση οφείλεται στην ικανότητά του να αυξάνει τη δραστικότητα της CuZn-SOD [271]. Από την άλλη πλευρά όμως, φαίνεται ότι συμβάλλει στη παραγωγή δραστικών ελεύθερων ριζών και οξειδωτικών καταστροφών, εμφανίζοντας προ-οξειδωτική δράση [272]. Τα χαμηλά επίπεδα χαλκού έχουν συσχετιστεί με αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίων, ενώ τα αυξημένα επίπεδα του φαίνεται ότι σχετίζονται με οξειδωτικές καταστροφές. Είναι πιθανό να υπάρχει ένα όριο ως προς τα επίπεδα χαλκού, το οποίο αν ξεπεραστεί ο χαλκός εμφανίζει προ-οξειδωτική δράση. Έτσι μπορούν να εξηγηθούν και τα αποτελέσματα της μελέτης των Simona et al., όπου φαίνεται ότι τα άτομα που βρίσκονταν στο 1^ο και 2^ο τεταρτημόριο ως προς τη κατανάλωση χαλκού είχαν χαμηλά επίπεδα CRP, ενώ αυτοί που βρίσκονταν στο 3^ο τεταρτημόριο εμφάνιζαν πιο υψηλά επίπεδα CRP [273].

Στη συνέχεια των αναλύσεών μας, παρατηρήθηκαν οι μεταβολές των επιπέδων των δύο υπό μελέτη φλεγμονωδών δεικτών μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης με τη πάροδο του χρόνου. Φαίνεται, τόσο από τις μεταβολές των επιπέδων της CRP, όσο και του WBC, ότι δεν υπήρξαν σημαντικές διαφοροποιήσεις των μεταβολών αυτών μεταξύ των δύο ομάδων που λάμβαναν τα σκευάσματα γάλακτος (είτε το εικονικό, είτε το συμβατικό), δηλαδή της ομάδας placebo και της ομάδας παρέμβασης, ενώ αντίθετα φάνηκαν διαφοροποιήσεις στις μεταβολές των δύο αυτών ομάδων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τη CRP, παρατηρήθηκε μια παρόμοιου βαθμού τάση μείωσης των επιπέδων της με τη πάροδο του χρόνου, τόσο στην ομάδα placebo, όσο και στην ομάδα παρέμβασης, κάτι το οποίο δεν επιβεβαιώθηκε στην ομάδα ελέγχου, όπου τα επίπεδα της CRP φαίνεται να μη μεταβάλλονται ιδιαίτερα. Τα ευρήματα αυτά παρατηρήθηκαν στο σύνολο του πληθυσμού και στις γυναίκες, αλλά όχι στο πληθυσμό των ανδρών, όπου οι μεταβολές των επιπέδων της CRP δε διαφοροποιήθηκαν σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Σχετικά με τις μεταβολές των επιπέδων του WBC, φάνηκε τόσο στο συνολικό πληθυσμό, όσο και στους διαχωρισμένους πληθυσμούς των γυναικών και των ανδρών, μια μικρή τάση αύξησης των επιπέδων τους στην ομάδα ελέγχου, ενώ στις άλλες δύο ομάδες (placebo και παρέμβασης) δε φάνηκε να μεταβάλλονται ιδιαίτερα με τη πάροδο του χρόνου. Φαίνεται λοιπόν ότι το εμπλουτισμένο σε φυτοστερόλες, ω3 λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικά γάλα δε κατάφερε να επηρεάσει κάπως τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής.

Η διαφοροποίηση στον τρόπο μεταβολής των επιπέδων της CRP και του WBC μεταξύ των δύο ομάδων που έλαβαν τα σκευάσματα γάλακτος (ομάδα placebo και ομάδα παρέμβασης)

και στην ομάδα ελέγχου φανερώνει κάποια επίδραση του ίδιου του γάλακτος ή των εντατικών διατροφικών συνεδριών και του διαιτητικού σχήματος που ακολούθησαν αυτές οι δύο ομάδες ή πιθανόν ένα συνδυασμό αυτών των δύο (και του γάλακτος και των συνεδριών) στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής. Οι διατροφικές συνεδρίες, οι οποίες ήταν επικεντρωμένες σε θέματα διατροφικής συμπεριφοράς και σωματικής άσκησης, παράλληλα με το προτεινόμενο διαιτητικό σχήμα που δόθηκε στα άτομα των δύο αυτών ομάδων, πιθανόν τα ευαισθητοποίησε και μια ακόλουθη γενική αλλαγή στο τρόπο ζωής τους, μπορεί να επηρέασε τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής. Για παράδειγμα, μια μείωση στο σωματικό βάρος, ως αποτέλεσμα αλλαγών στο τρόπο ζωής, θα μπορούσε να επιφέρει μείωση στα επίπεδα της CRP. Ωστόσο, είναι πιθανό το ίδιο το γάλα (είτε συμβατικό, είτε εμπλουτισμένο), να επηρέασε τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής, καθώς υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που μπορούν στηρίζουν αυτή την υπόθεση. Έχει φανεί πρόσφατα ότι το διαιτητικό ασβέστιο (Ca) καταστέλλει την 1α,25-δihυδροκαλσιφερόλη, μειώνοντας έτσι το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Το γάλα και γενικά τα γαλακτοκομικά προϊόντα, περιέχουν επίσης και άλλα συστατικά, όπως ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, που πιθανόν καταστέλλουν επιπλέον το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Οι Zemel et al. σε σχετική του μελέτη παρατήρησαν ότι δίαιτες υψηλές σε Ca και δίαιτες υψηλές σε γαλακτοκομικά προϊόντα, μειώνουν τα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και τη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου από το λιπώδη ιστό σε παχύσαρκα ποντίκια. Συνεχίζοντας τη μελέτη τους σε παχύσαρκα άτομα παρατήρησαν ότι τα επίπεδα της CRP μειώθηκαν ύστερα από δίαιτα υψηλή σε γαλακτοκομικά προϊόντα, είτε η δίαιτα ήταν κανονική ή μειωμένη σε θερμίδες, αν και στην υποθερμιδική δίαιτα η μείωση της CRP ήταν μεγαλύτερη [274]. Οι μελέτες τους αυτές αποτελούν ενδείξεις ότι η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ασκούν κάποια θετική επίδραση στη φλεγμονή και στο οξειδωτικό στρες. Ωστόσο, απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων μελετών στο θέμα αυτό, ώστε να επιβεβαιωθεί η σχέση αυτή και ο ακριβής μηχανισμός που εμπλέκεται σε αυτή.

Η ομάδα παρέμβασης της μελέτης μας, στην οποία χορηγήθηκε το εμπλουτισμένο γάλα δε φάνηκε να είχε κάποιο επιπλέον όφελος, όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής, σε σχέση με την ομάδα placebo, η οποία λάμβανε το συμβατικό γάλα. Το εμπλουτισμένο γάλα περιείχε φυτοστερόλες, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ($\omega 3$ και $\omega 6$) και διάφορα αντιοξειδωτικά συστατικά. Η επιπλέον ημερήσια ποσότητα που λάμβαναν τα άτομα με τη κατανάλωση του εμπλουτισμένου γάλακτος (500 mL/d) σε σχέση με την ομάδα placebo ήταν 1,66 g φυτοστερολών, 1,6 g πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (εκ των οποίων 1,4 g λινολεικό- $\omega 6$ και 0,2 g λινολενικό- $\omega 3$), 370,2 μ g βιταμίνης A, 132,6 mg βιταμίνης C, 26,2 mg βιταμίνης E, 82,4 μ g σεληνίου, 73,2 mg

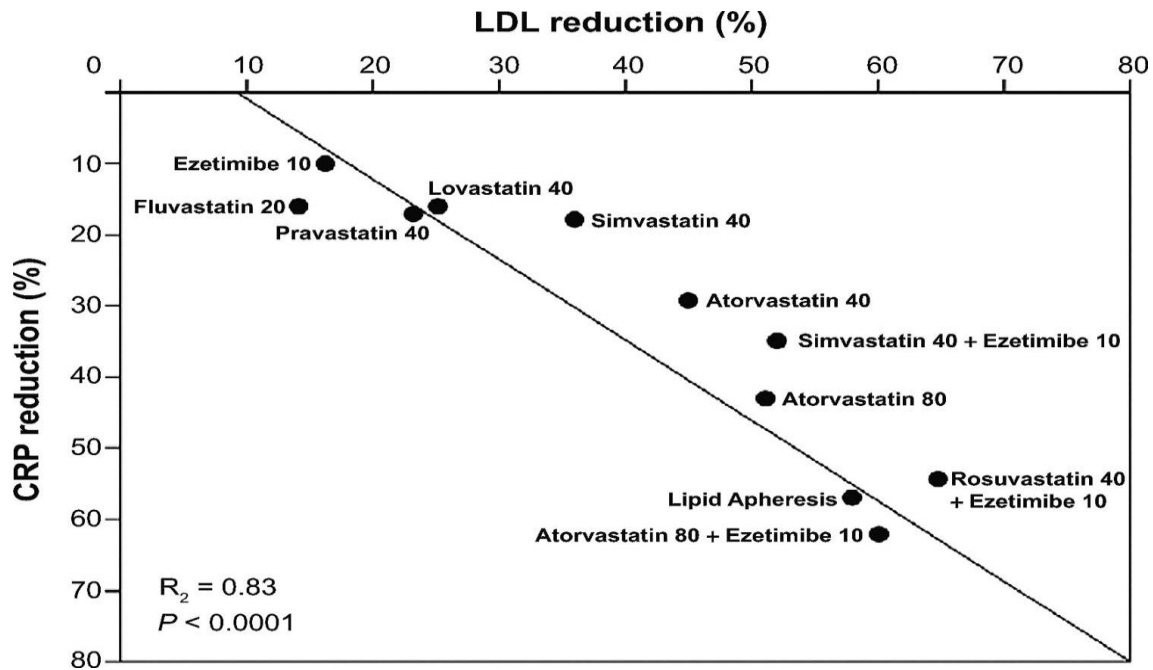
μαγνησίου, 8,4 mg βιταμίνης B6, 8,4 μg βιταμίνης B12 και 333,8 μg φυλλικού οξέως. Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 3, η θετική επίδραση των φυτοστερολών, ω3 λιπαρών οξέων και αντιοξειδωτικών, τόσο ως μεμονωμένα συστατικά, όσο και συνδυαστικά, στους μηχανισμούς φλεγμονής έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες. Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν πάντα την αντιφλεγμονώδη δράση τους, με αποτέλεσμα ο ακριβής τους ρόλος να μην είναι πλήρως διευκρινισμένος. Σίγουρα, οι διαφορές που παρατηρούνται οφείλονται εν μέρη στις διαφορετικές συγκεντρώσεις και αναλογίες που χορηγούνται κάθε φορά, στη διαφορετική πηγή των συστατικών αυτών, στους διαφορετικούς πληθυσμούς που χρησιμοποιεί η κάθε μελέτη αλλά και στο χρόνο παρέμβασης, ο οποίος μπορεί να διαφέρει σημαντικά.

Οι φυτοστερόλες είναι ουσίες με επιβεβαιωμένες υποχοληστερολαιμικές δράσεις. Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους, ωστόσο, είναι αμφισβητούμενες. Μελέτες σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα, όπου χορηγήθηκε ποσότητα φυτοστερολών συγκρίσιμη με αυτή της μελέτης μας (1,6 g), δεν έχουν φανεί αποτελεσματικές στη μείωση των επιπέδων της CRP και του WBC. Οι Theuwissen et al. σε σχετική τους μελέτη δε παρατήρησαν μείωση των επιπέδων CRP, WBC και άλλων φλεγμονωδών δεικτών μετά από χορήγηση 1,4 g φυτοστερολών/ημέρα για 4 εβδομάδες σε μέτρια υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς [204]. Το ίδιο παρατήρησαν και οι Accuff et al. σε μελέτη τους σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα μετά από χορήγηση 1,3 g/d εστέρων φυτικών στερολών σε κάψουλες [275]. Αντίθετα, μελέτες όπου έχει χορηγηθεί ποσότητα φυτοστερολών μεγαλύτερη από 2 g/d, έχουν δείξει κάποια αποτελέσματα στη μείωση των επιπέδων φλεγμονωδών δεικτών. Παρέμβαση στην οποία χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές υποθερμιδικός χυμός πορτοκαλιού εμπλουτισμένος με φυτοστερόλες (2 g/d) έδειξε μείωση των επιπέδων CRP [276]. Ακόμα πιο αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων της CRP έχει φανεί η συνδυαστική χορήγηση φυτοστερολών και ω3 λιπαρών οξέων. Οι Micallef et al. παρατήρησαν σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP και άλλων φλεγμονωδών δεικτών (TNF-α, IL-6) μετά από συνδυαστική συμπληρωματική χορήγηση 1,4 g ω3/d και 2 g/d φυτικών στερολών [205]. Ωστόσο, σε αυτές τις μελέτες η χορηγούμενη ποσότητα τόσο των φυτοστερολών, όσο και των ω3 λιπαρών οξέων ήταν μεγαλύτερη από αυτή της δικής μας μελέτης.

Σχετικά με τα ω3 πολλές μελέτες, τόσο επιδημιολογικές, όσο και κλινικές δοκιμές, έχουν αποδείξει την αντιφλεγμονώδη δράση τους, κυρίως μέσω της κατανάλωσης ιχθυελαίων και λιπαρών ψαριών [171-176]. Στον Ελληνικό πληθυσμό η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ έχει δείξει ότι η αυξημένη κατανάλωση ψαριού σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα CRP [174]. Αυξημένο είναι επίσης και το ενδιαφέρον για την επίδραση του απαραίτητου ω3 λιπαρού οξέος (α-λινολενικό οξύ) στα φλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη μόρια. Μελέτες παρέμβασης σε δυσλιπιδαιμικούς

ασθενείς έδειξαν ότι η χρήση λινελαίου (πηγή α-λινολενικού οξέος) μειώνει τη CRP και την IL-6 [178, 179,]. Οι Zhao et al. σε μελέτης με υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς παρατήρησαν σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP μετά από δίαιτα υψηλή σε α-λινολενικό οξύ ($\omega 3$), αλλά και τάση μείωσης των επιπέδων CRP ύστερα από δίαιτα υψηλή σε λινολεϊκό οξύ ($\omega 6$) [180]. Υπάρχουν όμως και μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν την αντιφλεγμονώδη δράση των $\omega 3$ λιπαρών οξέων. Σε μελέτη των Benito et al. δε φάνηκε κάποια διαφορά στα επίπεδα της CRP ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο, 3 μήνες μετά τη χορήγηση γάλακτος εμπλουτισμένο με 0,2 g $\omega 3$, 150 μg φυλλικό οξύ και 7,5 mg βιταμίνη E, όπως το ίδιο παρατήρησαν και οι Madsen et al. μετά από συμπληρωματική χορήγηση είτε 6,6 g είτε 2 g $\omega 3$ λιπαρών οξέων σε υγιείς ενήλικες [277, 278]. Μελέτη σε μεγάλο δείγμα ατόμων με μέτριο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων δεν έδειξε μεταβολή των επιπέδων της CRP μετά από ένα χρόνο χορήγησης γάλακτος εμπλουτισμένο με $\omega 3$, αντιοξειδωτικές βιταμίνες και φυλλικό οξύ [279]. Φαίνεται ότι η επιπλέον ποσότητα $\omega 3$ λιπαρών οξέων (0,2 g/d) που λάμβανε η ομάδα παρέμβασης της μελέτης μας ήταν αρκετά μικρή ώστε να επιφέρει κάποια μείωση στους δείκτες φλεγμονής και επίσης να μειώσει το λόγο $\omega 6/\omega 3$, η αναλογία των οποίων έχει φάνει ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη συστηματική φλεγμονή.

Στην ομάδα παρέμβασης της μελέτης μας, η χορήγηση του εμπλουτισμένου γάλακτος, φάνηκε να ήταν αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα, καθώς τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης μειώθηκαν σημαντικά σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες (13% και 12% μείωση αντίστοιχα). Είναι καλά τεκμηριωμένο στη βιβλιογραφία ότι υπάρχει μια ισχυρή σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της LDL χοληστερόλης και της μείωσης των επιπέδων της CRP, σχέση η οποία παρουσιάζεται διαγραμματικά στο Σχήμα 7.1 [280]. Από το διάγραμμα αυτό φαίνεται ότι μειώσεις της LDL μεγαλύτερες από 10% μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της CRP και όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της LDL τόσο μεγαλύτερη είναι και η μείωση των επιπέδων της CRP. Επομένως, στη δική μας μελέτη, όπου παρατηρούμε μια μείωση της LDL χοληστερόλης περίπου 12%, είναι λογικό να μην αναμένουμε η μείωση αυτή να επηρεάσει τη μείωση της CRP στην ομάδα που έλαβε το εμπλουτισμένο γάλα, ώστε να τη διαφοροποιήσει σημαντικά από τις άλλες ομάδες της μελέτης μας. Μια μείωση 12% της LDL επιφέρει περίπου 2% μείωση στα επίπεδα της CRP, όπως φαίνεται από το διάγραμμα. Αυτός είναι και ένας από τους λόγους που δε παρατηρήθηκε στη μελέτη μας στατιστικά σημαντική συσχέτιση των μεταβολών της LDL χοληστερόλης με τις μεταβολές των επιπέδων της CRP.



Σχήμα 7.1: Σχέση μεταξύ της μείωσης της LDL χοληστερόλης και της μείωσης των επιπέδων της CRP [O’Keefe JH, Cordain L, Jones PG, et al., (2006). Coronary artery disease prognosis and C-reactive protein levels improve in proportion to percent lowering of lowdensity lipoprotein. *Am J Cardiol* 2006;98:135–9]

Στο τελευταίο στάδιο της μελέτης επιχειρήθηκε να βρεθεί η μεταβολή ποιων βιοχημικών ή ανθρωπομετρικών δεικτών μπορεί να επηρεάσει τις μεταβολές των δεικτών συστηματικής φλεγμονής. Όσον αφορά τη CRP, βρέθηκε ότι όσο περισσότερο αυξάνει η ομοκυστεΐνη και η LpPLA₂ στις γυναίκες και όσο πιο πολύ μειώνεται η apoA στο σύνολο του πληθυσμού και στους άνδρες, τόσο περισσότερο αυξάνεται η CRP και το αντίθετο. Τα αποτελέσματα αυτά είναι λογικά δεδομένου ότι: α) η ομοκυστεΐνη είναι δείκτης αρτηριακής φλεγμονής [220], β) η apoA ως η απολιποπρωτεΐνη της αντιοξειδωτικής HDL λιποπρωτεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του οξειδωτικού στρες και κατ’ επέκταση της φλεγμονής και γ) η LpPLA₂ είναι δείκτης αρτηριακής φλεγμονής και της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας [281]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι πληθυσμοί με υψηλότερα επίπεδα CRP έχουν ταυτόχρονα υψηλά επίπεδα LpPLA₂, αν και η θετική συσχέτιση της CRP με την LpPLA₂ δεν είναι πλήρως παγιωμένη [282]. Η παρατηρούμενη συσχέτιση της Δ₂CRP με τη Δ₂apoA μόνο στους άνδρες πιθανότατα να οφείλεται στο ότι οι γυναίκες ήδη έχουν υψηλά επίπεδα HDL λιποπρωτεϊνών και άρα η οποιοσδήποτε αλλαγές στα επίπεδα αυτής δεν έχουν τόσο σημαντική επίδραση στα επίπεδα της CRP όσο στους άνδρες.

Όσον αφορά το WBC, φάνηκε από το Πίνακα 6.36 ότι η αύξηση της παχυσαρκίας οδηγεί σε αύξηση του WBC μόνο όμως στους άνδρες. Η εξειδικευμένη αυτή επίδραση της

παχυσαρκίας στους άνδρες πιθανότατα να οφείλεται στο ότι η αύξηση βάρους στους άνδρες αντανακλά κυρίως την κοιλιακή εναπόθεση λίπους, φαινότυπος ο οποίος είναι κυρίως επιβαρυντικός για την ενεργοποίηση των μηχανισμών φλεγμονής, αν και κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώνεται, λόγω της έλλειψης συσχέτισης μεταξύ Δ_2 WBC και Δ_2 περιφέρεια μέσης.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AA:	Arachidonic Acid
ALA:	α-Linolenic Acid
AP-1:	Activator Protein-1
ARIC:	Atherosclerosis Risk in Communities study
CCNFSDU:	Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses
CHAOS:	Cambridge Heart Antioxidant Study
COX:	Cyclooxygenase
CSF:	Colony Stimulating Factor
CRP:	C - Reactive Protein
DNA:	Deoxyribonucleic acid
DHA:	DocosaHexaenoicAcid
EGF:	Epidermal Growth Factor
eNOS:	endothelial Nitric Oxide Synthase
EPA:	EicosaPentaenoicAcid / Εικοσαπεντονοϊκό οξύ
EURAMIC:	European Multicenter Case-control Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer
HDL:	High-density lipoprotein
HOCl:	hypochlorous acid
hs-CRP:	high sensitivity - CRP
H2O2:	hydrogen peroxide
ICAM-1:	Intercellular Adhesion Molecule-1
IκB:	inhibitor kappa B (IκB)
IKK:	inhibitor kappa B (IκB) kinases
IFNs:	Interferons
IFN-α:	Interferon-α
IGT:	Impaired Glucose Tolerance
IL:	Interleukin
IL-1, -6, -8:	Interleukin-1, -6, -8
IL-1Ra :	IL-1 receptor antagonist
iNOS:	inducible Nitric Oxide Synthase

LCAT:	lecithin-cholesterol acyltransferase
LDL:	Low-density lipoprotein
oxLDL:	oxidized low-density lipoprotein
LOX:	Lipoxygenase
LPS:	Lipopolysaccharide
MAP:	Mitogen-Activated Protein
MAPK:	Mitogen-Activated Protein Kinase
MCP-1:	Monocyte Chemoattractant Protein-1
mRNA:	messenger ribonucleic acid
MUFA:	MonoUnsaturated Fatty Acids
NCEP:	National Cholesterol Education Program
NF-κB:	Nuclear Factor κ B
NF-IL-6:	Nuclear Factor Interleukin-6
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
NHS:	Nurses' Health Study
NO:	Nitric Oxide
NOS:	Nitric Oxide Synthase
O₂⁻:	Superoxide anion
OH⁻:	hydroxyl radical
PAF:	Platelet Activating Factor
PAL-1:	Plasminogen Activator Inhibitor- 1
PAMPs:	Pathogen Associated Molecular Patterns
PLP:	Pyridoxal-phosphate
PKC:	Protein Kinase C
PPARγ:	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PPARα:	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha
PP2A:	Protein phosphatase 2A
PRPs:	Pattern Recognition Receptors
PUFAs:	PolyUnsaturated Fatty Acids
ROS:	Reactive Oxygen Species
sIL-1R:	soluble IL-1 receptors
sTNF-R:	soluble TNF receptors
TGF:	Transforming Growth Factor
TGF-β:	Transforming Growth Factor- β
TNF:	Tumor Necrosis Factor

TNF-a:	Tumor Necrosis Factor-a
VCAM-1:	Vascular Adhesion Molecule-1
WAT:	White Adipose Tissue

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Vander, Sherman, Luciano, M. Τσακόπουλος, Ν. Γελαδάς.** Φυσιολογία του ανθρώπου, μηχανισμοί της λειτουργείας του οργανισμού, 8^η έκδοση, *Κεφάλαιο 20*.
2. **Stephen McPhee, Χαράλαμπος Μουτσόπουλος.** Παθολογική Φυσιολογία, *Κεφάλαιο 3*.
3. **Seaman DR, (2002).** The diet-induced proinflammatory state: a cause of chronic pain and other degenerative diseases? *J Manipulative Physiol Ther.* 2002 Mar-Apr;25(3):168-79.
4. **Grimble RF, (2003).** Inflammatory response in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003 Jan;6(1):21-9.
5. **Barton GM, (2008).** A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest.* 2008 Feb;118(2):413-20.
6. **Rubin E, (2001).** Βασική Παθολογική Ανατομική, *Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2001*.
7. **Calder PC, (2002).** Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc.* 2002 Aug;61(3):345-58.
8. **Grimble RF, (1998).** Nutritional Modulation of Cytokine Biology. *Nutrition.* 1998 Jul-Aug;14(7-8):634-40.
9. **Nathan C, (2002).** Points of control in inflammation. *Nature.* 2002 Dec 19-26;420(6917):846-52.
10. **Wan JM, Haw MP, Blackburn GL, (1989).** Nutrition, immune function, and inflammation: an overview. *Proc Nutr Soc.* 1989 Sep;48(3):315-35.
11. **Nathan C, (2006).** Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat. Rev. Immunol* 2006 Mar;6(3):173-82.
12. **Nathan C, Shiloh MU, (2000).** Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000 Aug 1;97(16):8841-8.
13. **Bengmark S, (2001).** Nutritional modulation of acute- and "chronic" -phase responses. *Nutrition.* 2001 Jun;17(6):489-5.
14. **Nicklas B.J., You T., Pahor M. (2005).** Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ.* Apr 26;172(9):1199-209.
15. **Pitsakos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysohou C, Nomikos T, Stefanadis C, (2007).** Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud.* 4(2):98-104. Epub 2007 Aug 10.
16. 754
17. **Kolb H., Mandrup-Poulsen T. (2005).** An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 48(6):1038-50. Epub 2005 Apr 30.
18. **Mathur N., Pedersen B.K. (2008),** Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation, *Mediators Inflamm.* 2008;109502. Epub 2009 Jan 11.
19. **Bruunsgaard H. (2005),** Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation, *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 78, no. 4, pp. 819–835.
20. **K. R. Wilund, (2007).** Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clinical Science*, vol. 112, no. 11-12, pp. 543–555.
21. **Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Reichenberg A, Yirmiya R, (2002).** Low levels of circulating inflammatory cytokines--do they affect human brain functions? *Brain Behav Immun.* 2002 Oct;16(5):525-32.
22. **Wisse B.E. et al, (2004)** The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Nov;15(11):2792-800.
23. **Francisco G., Hernandez C., Simo R., (2006).** Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clin Chim Acta.* 2006 Jul 15;369(1):1-16. Epub 2006 Feb 8.
24. **Μανιός Γιάννης, (2006).** Διατροφική Αξιολόγηση. *Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.*
25. **Marnell L., Mold C., Duclos T.W., (2005).** C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical immunology* 2005; 104-111.
26. **Lind L. et al, (2003).** Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003 Aug;169(2):203-14

27. **King D.E. et al, (2005).** Dietary fiber, inflammation and cardiovascular disease, *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49, 594 – 600.
28. **Paoletti R., Gotto A.M., Hajjar D.P., (2004).** Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation.* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III20-6.
29. **de Ferranti S., Rifai N., (2002).** C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Chim Acta* 2002 ; 317: 1-15.
30. **Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al., (2000).** C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149:139_/50.
31. **Mendall MA, Patel P, Ballam L, et al., (1996).** C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *Br Med J* 1996;312:1061_/5.
32. **Hutkey L., Prins J.B., (2005)** Fat as an endocrine organ : relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 2005 Dec;330(6):280-9.
33. **Sadeddin Salam M., Moh'd A. Habbab, Gordon A. Ferms, (2002).** Markers of inflammation and coronary artery disease. *Med SciMonit* 2002; 8(1):RA5-12.
34. **Τουμπανάκης Δημήτριος, Βασιλακόπουλος Θεόδωρος, (2007).** Μοριακοί μηχανισμοί δράσης της Ιντερλευκίνης-6 (IL-6).
35. **Σ Τζίμα, (2008).** Ο ρόλος της ιντερλευκίνης-6 στη φλεγμονή και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. *Ελληνική Ρευματολογία* 2008,19(3):203-214.
36. **Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA, (2005).** Adipose tissue : a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;19(4):547-66.
37. **Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M, (1999).** Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Chin chem.* 1999 Nov; 45(11): 1967-73.
38. **Schumacher A, Seljeflot I, Sommervoll L, Christensen B, Otterstad JE, Arnesen H, (2002).** Increased levels of inflammation markers in patients with coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002; 62(1): 59-68.
39. **Abbatecola AM, Ferrucci L, Grella R, Bandinelli S, Bonafè M, Barbieri M, Corsi AM, Lauretani F, Franceschi C, Paolisso G, (2004).** Diverse effect of inflammatory markers on insulin resistance and insulin-resistance syndrome in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Mar;52(3):399-404.
40. **Carey AL, Febbraio MA, (2004).** Interleukin-6 and insulin sensitivity: friend or foe? *Diabetologia.* 2004 Jul; 47(7): 1135-42.
41. **Bellisari FL, Gallina S, De Caterina R, (2001).** Tumor necrosis factor-alpha and cardiovascular diseases. *Ital. Heart J.* 2001 Jun;2(6):408-17.
42. **Banks RE, Forbes MA, Storr M, et al., (1995).** The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol* 1995;102:217–23.
43. **Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, et al., (2003).** Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003;11:525–31.
44. **Aggarwal BB, Samanta A & Feldmann M, (2000).** TNF-a. In *Oppenheim JJ & Feldmann M (eds.) Cytokine Reference, New York, London; 2000, pp. 413–434.*
45. **Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al., (2000).** C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:198_/203.
46. **Van Lente F, (2000).** Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta.* 2000 Mar;293(1-2):31-52.
47. **Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R, (1998).** Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998 May 13;279(18):1277-82.
48. **Munro JM, Cotran RS, (1988).** Biology of disease: the pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 1988;58:249_/61.
49. **Albelda SM, Smith CW, Ward PA, (1994).** Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994;8:504_/12.
50. **Abul K, Abbas, Adrew H. Lichtman,(2005).** Cellular and molecular *Immunology.* 5th edition 2005: 277-281.
51. **Travers, Janemay, (2002).** Κλινική Ανοσοβιολογία. 2^η έκδοση, 2002.
52. **Παυλάτου Μ, (1997).** Ανοσολογία 1997, p. 57-59.

53. **O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, et al., (1996).** Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996;93:672-82.
54. **Libby P, Li H, (1993).** Vascular cell adhesion molecule-1 and smooth muscle cell activation during atherogenesis. *J Clin Invest* 1993;92:538-9.
55. **Vander, Sherman, Luciano, M. Τσακόπουλος, Ν. Γελαδάς.** Φυσιολογία του ανθρώπου, μηχανισμοί της λειτουργίας του οργανισμού, 8^η έκδοση, Κεφάλαιο 18.
56. **Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG, (2000).** Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661-671, 2000.
57. **Flier JS, (2004).** Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116: 337-350, 2004.
58. **Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM, (2000)** Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102: 42-47, 2000.
59. **Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, Nicola NA, Alexander WS, Hilton DJ, (1996).** Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 14564-14568, 1996.
60. **Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM, (1997).** Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 138: 2569-2576, 1997.
61. **Lord G, (2002).** Role of leptin in immunology. *Nutr Rev* 60[Suppl]: S35-S8; discussion S68-S84, S85-S87, 2002.
62. **Beltowski J, (2003).** Adiponectin and resistin- new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003; 9: RA55-61.
63. **Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I, (2004).** Adiponectin and Metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
64. **Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K et al., (2002).** Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocytes-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.
65. **Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA, (2003).** Minireview: adiposity inflammation and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144: 2195-200.
66. **Berg AH, Combs TP, Scherer PE, (2004).** ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
67. **Fasshauer M, Paschke R, (2003).** Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003;46:1594-603
68. **Berg AH, Lin Y, Lisanti MP, et al., (2004).** Adipocyte differentiation induces dynamic changes in NF-kappaB expression and activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1178-88.
69. **Ryo M, Nakamura T, Kihana S, et al, (2004).** Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004;68:975-81.
70. **Trujillo ME, Scherer PE, (2005).** Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257:167-75.
71. **Diez JJ, Iglesias P, (2003).** The role of the novel adipocytes-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293-300.
72. **Park KG, Park KS, Kim MJ, Kim HS, Suh YS, Ahn JD, Park KK, Chang YC, Lee IK, (2004).** Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diab Res Clin Pract* 2004; 63: 135-142.
73. **Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al., (2000).** Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
74. **Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al., (2003).** Association of hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-89.
75. **Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, et al., (1998).** Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3925-9., 176,177.
76. **Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA, (2003).** Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obes Rev* 2003;4:43-55.

77. **Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al., (2003).** The adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:807–25.
78. **Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, et al., (2004).** Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R943–9.
79. **Berg AH, Scherer PE, (2005).** Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939–49.
80. **Ahima RS, Flier JS, (2000).** Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327–32.
81. **Emanuelli C, Madeddu P, (2002).** Renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems coordinately modulate angiogenesis. *Hypertension* 2002;39:e29.
82. **Paul Trayhurn, I. Stuart Wood, (2004).** Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition* (2004), 92, 347–355.
83. **Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ & Coppack SW, (1999).** C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 972–978.
84. **Das UN, (2001).** Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 17, 953–966.
85. **Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP & Haffner SM, (2001).** The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obesity* 25, 1407–1415.
86. **Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Lind P, Janzon L & Lindgärde F (2003)** Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes* 52, 2097–2101.
87. **Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A.** Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004 Jan;25(1):4-7.
88. **Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I & Salas-Salvado J, (2003).** Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Res* 11, 525–531.
89. **Lucy M. Browning, (2003).** n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and obesity-related disease. *Proceedings of the Nutrition Society* (2003), 62, 447–453.
90. **Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA & Katsilambros N, (1999).** Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism* 48, 1332–1335.
91. **Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R & Simsolo RB, (1995).** The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *Journal of Clinical Investigation* 95, 2111–2119.
92. **Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A & Wadden T, (1998).** Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83, 2907–2910.
93. **Burdge GC, Calder PC, (2005).** Plasma cytokine response during the postprandial period: a potential causal process in vascular disease? *Br J Nutr.* 2005 Jan;93(1):3-9.
94. **Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L & Ranganathan G, (2001).** Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology* 280, E745–E751.
95. **Yudkin JS, (2003).** Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:S25–8.
96. **Hotamisligil GS, Shargill NS & Spiegelman BM, (2003).** Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha - direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259, 87–91.
97. **Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE & Mohamed-Ali V, (2000).** Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148, 209–214.
98. **Sartipy P. and Loskutoff DJ, (2003).** Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003;100:7265–7270.
99. **Weisberg SP., et al., (2003).** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003;112:1796–1808.
100. **Wellen KE, Hotamisligil GS, (2005).** Inflammation, stress and diabetes. *J Clin. Invest.* 2005; 115:1111-1119.
101. **Blüher M, et al, (2002).** Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell* 2002; 3:25-38.

102. **Xu H, et al., (2002).** Exclusive action of transmembrane TNF α in adipose tissue mass and local but not systemic insulin resistance. *Endocrinology* 2002; 143:1502-1511.
103. **Qi L, Hu FB, (2007).** Dietary glycemic load, whole grains, and systemic inflammation in diabetes: the epidemiological evidence. *Curr Opin Lipidol.* 2007 Feb;18(1):3-8.
104. **Harman D, (2006).** Free radical theory an update, *Annals NYAS* 2006.
105. **Chung HY, Kim HJ, Kim KW, Choi JS, Yu BP, (2002).** Molecular inflammation hypothesis of aging based on the anti-aging mechanism of calorie restriction. *Microsc Res Tech.* 2002 Nov 15;59(4):264-72.
106. **Yu BP, (1996).** Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction. *Free Radic Biol Med* 21:651-668.
107. **O'Mahony L, Holland J, Jackson J, Feighery C, Hennessy TP, Mealy K, (1998).** Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in pro inflammatory cytokine production. *Clin Exp Immunol* 113:213-219.
108. **Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM, (1995).** Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 270:9558-9563.
109. **Riancho JA, Zarrabeitia MT, Amado JA, Olmos JM, Gonzalez-Macias J, (1994).** Age-related differences in cytokine secretion. *Gerontology* 40:8-12.
110. **Chung HY, Sung B, Jung KJ, Zou Y, Yu BP, (2006).** The molecular inflammatory process in aging. *Antioxid Redox Signal.* 2006 Mar-Apr;8(3-4):572-81.
111. **Csiszar A, Wanf M, Lakatta EG, Ungvari Z, (2008).** Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NK-kappa B. *J Appl. Physiol.* 2008 Oct;105(4):1333-41. Epub 2008 Jul 3.
112. **Herbein G, Varin A, Fulop T, (2006).** NF-kappaB, Ap-1, Zinc-deficiency and aging. *Biogerontology.* 2006 Oct-Dec;7(5-6):409-19.
113. **Vasto S, Mocchegiani E, et al., (2007).** Zinc and inflammatory/ immune response in aging. *Ann N Y Acad. Sci.* 2007 Apr;1100:111-22.
114. **Rohleder N, Kudielka BM, Hellhammer DH, et al, (2002).** Age and sex steroid-related changes in glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. *J Neuroimmunol* 2002; 126:69±77.
115. **Jacob CO, Franek Z, Lewis GD, et al., (1990).** Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in the production of tumor necrosis factor- α : relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:1233±1237.
116. **Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H, (2002).** Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23:90±119.
117. **Csiszar A, Wanf M, Lakatta EG, Ungvari Z, (2008).** Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NK-kappa B. *J Appl. Physiol.* 2008 Oct;105(4):1333-41. Epub 2008 Jul 3.
118. **Anna Csiszar, Andrej Podlutzky, Michael S. Wolin, Gyorgy Losonczy, Pal Pacher, and Zoltan Ungvari, (2009).** Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking. *Front Biosci.* 2009;14: 3128-3144.
119. **Tostes RC, Carneiro FS, Lee AJ, Giachini FR, Leite R, Osawa Y, Webb RC, (2008).** Cigarette smoking and erectile dysfunction: focus on NO bioavailability and ROS generation. *J Sex Med.* 2008 Jun;5(6):1284-95. Epub 2008 Mar 4.
120. **Ambrose JA, Barua RS, (2004).** The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 19;43(10):1731-7.
121. **Witkowska AM, (2005).** Soluble ICAM-1: a marker of vascular inflammation and lifestyle. *Cytokine.* 2005 Jul 21;31(2):127-34.
122. **Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, Marfella R & Giugliano D, (2002).** Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 39, 1145–1150.
123. **O'Keefe JH, Bell DS, (2008).** Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor, *ment in: Am J Cardiol.* 2008 Feb 15;101(4):554-5.
124. **Proctor SD and Mamo JC (1998).** Retention of fluorescent-labelled chylomicron remnants within the intima of the arterial wall--evidence that plaque cholesterol may be derived from post-prandial lipoproteins. *Eur. J Clin Invest.* 28, 497-503.

125. **Groot PHE, van Stiphuit WAHJ, Krauss XH, et al., (1991).** Post-prandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Atheroscler Thromb* 11:653-622.
126. **Patsch JR, Hopferwieser T, Miesenboeck G, et al., (1992).** The relationship of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Atheroscler Thromb* 12:1336-1345.
127. **Ceriello A, Motz E, (2004).** Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 24(2004), pp. 816-823.
128. **Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, Meigs JB, (2006).** Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49 (2006), pp. 846-854.
129. **Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al., (2004).** Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004 Jan;147(1):106-12.
130. **Karen Y. Stokes, Dianne Cooper, Anita Ben-Tailor and D. Neil Granger, (2002).** Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction: role of nitric oxide and superoxide, *Free Radic Biol Med.* 2002 Oct 15;33(8):1026-36.
131. **Gotto AM Jr, (2002).** Lipid and lipoprotein disorders. In: Pearson TA, Criqui MH, Luepker RV, Oberman A, Wilson M (eds) Primer in preventive cardiology. Dallas, Texas, American Heart Association, 2002:107-129.
132. **Ross R, (1999).** Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340:115-126; 1999.
133. **Ferroni P, Basili S, Vieri M, et al., (1999).** Soluble P-selectin and proinflammatory cytokines in patients with polygenic type IIa hypercholesterolemia. *Haemostasis* 1999;29:277-85.
134. **Hulthe J, Fagerberg B, (2002).** Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines [AIR Study]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1162-7.
135. **Kowalski J, Okopien B, Madej A, et al., (2001).** Levels of sICAM-1, sVCAM-1 and MCP-1 in patients with hyperlipoproteinemia IIa and IIb. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:48-52.
136. **Scalia, R, Appel, J Z, Lefer, AM, (1998).** Leukocyte-endothelium interaction during the early stages of hypercholesterolemia in the rabbit: role of P-selectin, ICAM-1, and VCAM-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18:1093-1100; 1998.
137. **Stokes, KY, Clanton, EC, Russell JM, Ross CR, Granger DN, (2001).** NAD(P)H oxidase-derived superoxide mediates hypercholesterolemia-induced leukocyte-endothelial cell adhesion. *Circ. Res.* 88:499-505; 2001.
138. **Tailor A, Granger DN, (2001).** Acute hypercholesterolemia and ischemia/ reperfusion-induced blood cell-endothelial cell adhesion in the murine mesenteric vascular bed. *FASEB J.* 15:A35; 2001 (abstract).
139. **Clements KP, Stokes KY, Clanton EC, Granger DN, (2001).** Interferon- γ contributes to hypercholesterolemia-induced leukocyte-endothelial cell adhesion. (abstract). *FASEB J.* 15:A120; 2001.
140. **Hansson GK, (2001).** Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21:1876-1890; 2001.
141. **Rayssiguier Y, Gueux E, Nowacki W, Rock E, Mazur A, (2006).** High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation. *Magnes Res.* 2006 Dec;19(4):237-43.
142. **Born VRG, Schwartz CJ, (1997).** Vascular Endothelium. Physiology, Pathology and Therapeutic Opportunities. Schattauer 1997.
143. **Vane JR, Anggard EE, Botting RM, (1990).** Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*, 323(1):27-36, 1990.
144. **Hansson GK, Robertson AKL, and C. Söderberg-Nauclér, (2006).** "Inflammation and atherosclerosis," *Annual Review of Pathology*, vol. 1, pp. 297-329, 2006.
145. **Charo IF, and Taubman MB, (2004).** "Chemokines in the pathogenesis of vascular disease," *Circulation Research*, vol. 95, no. 9, pp. 858-866, 2004.
146. **Christian F. Rueda-Clausen, Patricio López-Jaramillo, Carlos Luengas, Maria del Pilar Oubiña, Victoria Cachofeiro, and Vicente Lahera, (2009).** Inflammation but Not Endothelial

- Dysfunction Is Associated with the Severity of Coronary Artery Disease in Dyslipidemic Subjects, *Mediators Inflamm.* 2009;2009:469169. Epub 2009 Jun 23.
147. **Esmon CT, (2004).** The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):321-7.
 148. **Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y, (2007).** Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Feb 1;458(1):48-56. Epub 2006 Apr 19.
 149. **Thun MJ, Kenley SJ, Gansley T, (2004).** Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. *Novartis Found Symp.* 256, 2-21 (2004).
 150. **Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ, (2004).** C-Reactive protein and the risk of incident colorectal cancer *JAMA* 291, 585-590 (2004).
 151. **Caruso C, Lio D, Cavallone L, Franceschi C, (2004).** Ageing, longevity, inflammation and cancer. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1028, 1-13 (2004).
 152. **Ferencik M, Stvrtinova V, Hulin I, Novak M, (2007).** Inflammation- a lifelong companion *Folia Microbiol.* 52 (2), 159-173 (2007).
 153. **Yu BP, 1996.** Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction. *Free Radic Biol Med* 21:651-668.
 154. **Yu BP, Chung HY.(2001a).** Oxidative stress and vascular aging. *Diabetes Res Clin Pract* 54(Suppl 2):S73-S80.
 155. **Yu BP, Chung HY, (2001b).** Stress resistance of calorie restriction for longevity. *Ann NY Acad Sci* 928:39-47.
 156. **Giugliano D, Ceriello A, Esposito K, (2006).** The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 15;48(4):677-85. Epub 2006 Jul 24.
 157. **Kim HJ, Jung KJ, Yu BP, Cho CG, Chung HY, (2002a).** Influence of aging and calorie restriction on MAPKs activity in rat kidney. *Exp Gerontol* 37:1041-1053.
 158. **Ajani UA, Ford ES, Mokdad AL, (2004).** Dietary fiber and C-reactive protein: findings from National Health and Nutrition Examination Survey data. *J Nutr.* 2004;134;1181-5.
 159. **King DE, Egan BM, Geesey ME, (2003).** Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein, *Am J Cardiol* 2003;92:1335-1339.
 160. **Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB, (2005).** Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men, *Diabetes Care* 2005;28:1022-28.
 161. **Weickert MO, Pfeiffer AF, (2008).** Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *American Society of Nutrition J. Nutr.* 138:439-442, 2008.
 162. **Giugliano, Dario, Ceriello, Antonio, Esposito, Katherine. (2006).** The effect of diet on inflammation: Emphasis on the metabolic syndrome, *J Am Coll. Cardiol.* 2006 48:677-685.
 163. **Liu, Simiu, Manson, JoAnn E., Buring, Julie E., Stampfer, Meir J., Walter C., Ridker, Paul M., 2002,** Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women, *Am J Clin. Nutr.* 2002 75:492-498.
 164. **Ceriello A, (2005).** Post prandial hyperglycemia and diabetes complications is it time to treat?, *Diabetes* 54:1-7, 2005.
 165. **Ford ES, Mokdad AH, Liu S, (2005).** Healthy index and C-reactive protein concentration: findings from the National Healthy and Nutrition Examination Survey III, 1998-1994 *Eur. J Clin. Nutr.* 2005; 59:278-283.
 166. **Jensen, Majken K, Koh-Banerjee, Pauline, Frauz, Mary, Sampson, Laura, Gronbaek, Morten, Rimm, Eric B, (2006).** Whole grains, bran and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids and inflammation, *Am J Clin. Nutr.* 2006 83:275-283.
 167. **Tricia L. Psota, Sarah K. Gebauer, and Penny Kris-Etherton, (2006).** Dietary Omega-3 Fatty Acid Intake and Cardiovascular Risk. *The American Journal of Cardiology*, 2006, 98: 3i – 18i.
 168. **Maggie B. Covington, (2004).** Omega-3 Fatty Acids. *American Family Physician*, 2004, 70: 133 – 140.
 169. **Linda Van Horn, Mikelle McCoin, Penny M. Kris-Etherton, et al., (2008).** The Evidence for Dietary Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 2008, 108: 287 – 331.
 170. **Philip C. Calder, (2004).** n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clinical Science*, 2004, 107: 1 – 11.
 171. **Madsen T, Skou HA, et al., (2001).** C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2001 88(10):1139-42.

172. **Pischom T, Hankinson SE, et al., (2003).** Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003 108(2):155-60.
173. **Lopez-Garcia E, Schulze MB, et al., (2004).** Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr.* 2004 134(7):1806-11.
174. **Zampelas A, Panagiotakos DB, et al. (2005).** Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *J Am Cardiol.* 2005 46(1):120-4.
175. **Chan DC, watts GF, et al., (2002).** Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem* 2002 48(6 Pt1):877-83.
176. **Cinbotaru I, Lee YS, et al., (2003).** Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT. *J Nutr Biochem.* 2003 14(9):513-21.
177. **Calder PC, Grimble RF, (2002).** Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur. J Clin. Nutr.* 2002 Aug;56 Suppl 3:S14-9.
178. **Rallidis LS, Paschos G, et al., (2003).** Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients, *Atherosclerosis* 2003 167(2):237-42.
179. **Bemelmans WJ, Lefrandt JD, et al., (2004).** Increased alpha-linolenic acid intake lowers C-reactive protein, but also has no effect on markers of atherosclerosis. *Eur J Clin Nutr.* 2004 58(7):1083-9.
180. **Zhao G, Etherton TD, et al., (2004).** Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr.* 2004 134(11):2991-7.
181. **Nelson TL, Stevens JR, et al., (2007).** Inflammation markers are not altered by an eight week dietary alpha-linolenic acid intervention in healthy abdominally obese adult males and females. *Cytocine* 2007 38(2):101-6.
182. **John H. Lee, James H. O'Keefe, Carl J. Lavie, Roberto Marchioli and William S. Harris, (2008).** Omega-3 Fatty Acids for Cardioprotection. *Mayo Clinic Proceedings*, 2008, 83: 324 - 332.
183. **Philip C Calder, (2006).** n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 83: 150S – 19S.
184. **Philip C. Calder (2002),** Dietary Modification of Inflammation with lipids, *Proceedings of the Nutrition Society.* 61, 345-358.
185. **Simopoulos AP, (2008).** The importance of omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med. (Maywood)* 2008 233(6):674-88.
186. **Krauss RM, Eckel RH, et al., (2000).** AHA Dietary Guidelines revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000 102(18):2284-99.
187. **Kris-Etherton PM, Harris WS, et al., (2002).** Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002 106(21):2747-57.
188. **Gian Luigi Russo, (2009).** Dietary n - 6 and n - 3 polyunsaturated fatty acids: From biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochemical pharmacology*, 2009, 77: 937 – 946.
189. **Marguerite M. Engler, Mary B. Engler, (2006).** Omega-3 Fatty Acids: Role in Cardiovascular Health and Disease. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 2006, 21: 17 - 24.
190. **Αντώνης Ζαμπέλας, (2005).** Η προ-φλεγμονώδης δράση των κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων. *Πρακτικά 8^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Διατροφής Διατολογίας* 2005.
191. **Kennedy, Arion, Martinez, et al, (2009).** Saturated fatty acid- mediated inflammation in adipose tissue: mechanism of actions and implications. *J Nutr.* 2009 139:1-4.
192. **Mozaffarian D, (2006).** Trans fatty acids-effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler Suppl* 2006 May; 7(2): 29-32.
193. **Rosa M. Ortega, Ana Palencia and Ana M López-Sobaler, (2006).** Improvement of cholesterol levels and reduction of cardiovascular risk via the consumption of phytosterols. *British Journal of Nutrition*, 2006, 96: S89 – S93.
194. **Alice H. Lichtenstein, (2002).** Plant sterols and blood lipid levels. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2002, 5: 147 - 152.
195. **Wu T, Fu J, Yang L, Han J, (2009).** The effect of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009;18(2):179-86.

196. **Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM, (2006).** Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familiar hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr.* 2006 Feb;25(1):41-8.
197. **Quílez, P. García-Lorda, J. Salas-Salvadó, (2003).** Potential uses and benefits of phytosterols in diet: present situation and future directions. *Clinical Nutrition*, 2003, 22: 343 – 351.
198. **Lars H. Ellegård, Susan W. Andersson, A. Lena Normén, and Henrik A. Andersson, (2007).** Dietary Plant Sterols and Cholesterol Metabolism. *Nutrition Reviews*, 2007, 65: 39 – 45.
199. **Gilbert R. Thompson and Scott M. Grundy, (2005).** History and Development of Plant Sterol and Stanol Esters for Cholesterol-Lowering Purposes. *The American Journal of Cardiology*, 2005, 96: 3D – 9D.
200. **Jean-Michel Lecerf, (2007).** Phytostérols et risque cardiovasculaire. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2007, 21: 17 – 27.
201. **H.A.W. Neil, R.R. Huxley, (2002).** Efficacy and therapeutic potential of plant sterols. *Atherosclerosis Supplements*, 2002, 3: 11 – 15.
202. **Bouic PJ, (2001).** The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001 Nov;4(6):471-5.
203. **Houweling AH, Vanstone CA, Trautwein EA, Duchateau GS, Jones PJ, (2009).** Baseline plasma plant sterol concentrations do not predict changes in serum lipids, C-reactive protein (CRP) and plasma plant sterols following intake of a plant sterol-enriched food. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Apr;63(4):543-51. Epub 2007 Dec 12.
204. **Theuwissen E, Plat J, Mensink RP, (2009).** Consumption of oat beta-glucan with or without plant stanols did not influence inflammatory markers in hypercholesterolemic subjects. *Mol Nutr Food Res.* 2009 Mar;53(3):370-6.
205. **Micallef MA, Garg ML, (2008).** Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis.* 2009 Jun;204(2):476-82. Epub 2008 Sep 27.
206. **Kaliora AC, Dedoussis GVZ, Schmidt H, (2006).** Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis*, 2006, 187: 1 – 17.
207. **van Herpen-Broekmans WM, Klöpping-Ketelaars IA, Bots ML, Kluft C, Princen H, Hendriks HF, Tijburg LB, van Poppel G, Kardinaal AF, (2004).** Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(10):915-21.
208. **Brighenti F, Valtueña S, Pellegrini N, Ardigo D, Del Rio D, Salvatore S, Piatti P, Serafini M, Zavaroni I, (2005).** Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. *Br J Nutr.* 2005 May;93(5):619-25.
209. **Kritchevsky SB, Bush AJ, Pahor M, Gross MD, (2000).** Serum carotenoids and markers of inflammation in nonsmokers. *Am J Epidemiol.* 2000 Dec 1;152(11):1065-71.
210. **Richard J. Johnson, Eric A. Gaucher, Yuri Y. Sautin, George N. Henderson, Alex J. Angerhofer, Steven A. Benner, (2008).** The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. *Medical Hypotheses*, 2008, 71: 22 – 31.
211. **Honarbakhsh S. and Schachter M, (2009).** Vitamins and cardiovascular disease. *British Journal of Nutrition*, 2009, 101: 1113 – 1131.
212. **Yi Li and Herb E. Schellhorn, (2007).** New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C. *The Journal of Nutrition*, 2007, 137: 2171–2184.
213. **James L. Groff, Sareen S. Gropper, Advanced Nutrition and human Metabolism, third edition.**
214. **Brigelius-Flohé R, Kelly FJ, Salonen JT, Neuzil J, Zingg JM, Azzi A, (2002).** The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr.* 2002 Oct;76(4):703-16.
215. **Sari Voutilainen, Tarja Nurmi, Jaakko Mursu, and Tiina H Rissanen, (2006).** Carotenoids and cardiovascular health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 83: 1265 – 71.
216. **An L. Moens, Christiaan J. Vrints, Marc J. Claeys, Jean-Pierre Timmermans, Hunter C. Champion, and David A. Kass, (2008).** Mechanisms and potential therapeutic targets for folic acid in cardiovascular disease
217. **Linda Van Horn, Mikelle McCain, Penny M. Kris se. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294: H1971–H1977. -Etherton, Frances Burke, Jo Ann S. Carson, Catherine M. Champagne,**

- Wahida Karmally, Geeta Sikand, (2008).** The Evidence for Dietary Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 2008, 108: 287 – 331.
218. **Kartal Durmazlar SP, Akgul A, Eskioglu F, (2009).** Homocysteine may involve in the pathogenesis of Behcet's disease by inducing inflammation. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:407972. Epub 2009 Feb 1.
 219. **Song Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JE, (2009).** Effect of homocysteine-lowering treatment with folic Acid and B vitamins on risk of type 2 diabetes in women: a randomized, controlled trial. *Diabetes.* 2009 Aug;58(8):1921-8. Epub 2009 Jun 2
 220. **Faviou EG, DionusioulAsteriou AG, (2005).** Homocysteine and cardiovascular disease. *Acta Microbiologica Hellenica* 2005, 50 (2): 86-97.
 221. **McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Ward M, (2008).** Homocysteine, B-vitamins and CVD. *Proc Nutr Soc.* 2008 May;67(2):232-7.
 222. **Friso S, Jacques PF, Wilson PW, Rosenberg IH, Selhub J, (2001).** Low circulating vitamin B(6) is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation.* 2001 Jun 12;103(23):2788-91.
 223. **Shen J, Lai CQ, Mattei J, Ordoas JM, Tucker KL, (2009).** Association of vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2009 Dec 2. [Epub ahead of print].
 224. **Folsom AR, Desvarieux M, Nieto FJ, Boland LL, Ballantyne CM, Chambless LE, (2003).** B vitamin status and inflammatory markers. *Atherosclerosis.* 2003 Jul;169(1):169-74.
 225. **Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A, (2000).** Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000;294:1–26.
 226. **Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, et al., (2003).** Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003;24:39–52.
 227. **Paolisso G, Barbagallo M, (1997).** Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens* 1997;10:346–55.
 228. **Weglicki WB, Phillips TM, Freedman AM, Cassidy MM, Dickens BF, (1992).** Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol Cell Biochem* 1992;110:169–73.
 229. **Kramer JH, Mak IT, Phillips TM, Weglicki WB, (2003).** Dietary magnesium intake influences circulating pro-inflammatory neuropeptide levels and loss of myocardial tolerance to postischemic stress. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228:665–73.
 230. **Kurantsin-Mills J, Cassidy MM, Stafford RE, Weglicki WB, (1997).** Marked alterations in circulating inflammatory cells during cardiomyopathy development in a magnesium-deficient rat model. *Br J Nutr* 1997;78:845–55.
 231. **Weglicki WB, Dickens BF, Wagner TL, Chmielinska JJ, Phillips TM, (1996).** Immunoregulation by neuropeptides in magnesium deficiency: ex vivo effect of enhanced substance P production on circulating T lymphocytes from magnesium-deficient mice. *Magnes Res* 1996;9:3–11.
 232. **Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S, (2005).** Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005;28:1438–44.
 233. **King DE, Mainous AG III, Geesey ME, Woolson RF, (2005).** Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr* 2005;24:166–71.
 234. **Abdulah R, Miyazaki K, Nakazawa M, Koyama H, (2005).** Chemical forms of selenium for cancer prevention. *J Trace Elem Med Biol.* 2005;19(2-3):141-50. Epub 2005 Oct 24.
 235. **Gemma Flores-Mateo, Ana Navas-Acien, Roberto Pastor-Barriuso, and Eliseo Guallar, (2006).** Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 84: 762 – 773.
 236. **Duntas LH, (2009).** Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res.* 2009 Jun;41(6):443-7. Epub 2009 May 5.
 237. **Zhang F, Yu W, et al., (2002).** Inhibition of TNF-alpha induced ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression by selenium. *Atherosclerosis* 2002 Apr;161(2):381-6.
 238. **Augustin Scalbert, Ian T Johnson, and Mike Saltmarsh, (2005).** Polyphenols: antioxidants and beyond. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 81: 215S – 7S.
 239. **Biesalki H, (2007).** Polyphenols and inflammation: basic interactions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007 Nov; 10(6):724-8.

240. Hess C, Dejam A, et al., (2006). Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. *JAMA* 2003; 290(8):1030-1031.
241. Ding EL, Hutfless SM, et al., (2006). Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)*. 2006 Jan 3; 3:2.
242. Covas MI, (2007). Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacol Res*. 2007 Mar;55(3):175-86.
243. David R. Jacobs, and Linda C. Tapsell, (2007). Food, Not Nutrients, Is the Fundamental Unit in Nutrition. *Nutrition Reviews*, 2007, 65: 439 – 450.
244. Esposito K, Giugliano D, (2006). Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(1):15-20. Epub 2005 Oct 11.
245. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K, (2006). The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 15;48(4):677-85. Epub 2006 Jul 24.
246. Μελίστας Α, (2005). Η επίδραση της Μεσογειακού τύπου διαίτας στους δείκτες φλεγμονής. *Πρακτικά 8^ο Πανελλήνιου Συνεδρίου Διατροφής Διαιτολογίας* 2005.
247. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Zeimbekis A, Kastorini CM, Stefanadis C, (2009). Adherence to the Mediterranean Diet is Associated With Renal Function Among Healthy Adults: The ATTICA Study. *J Ren Nutr*. 2009 Oct 9. [Epub ahead of print].
248. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, et al., (2005). Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005;82:163–73.
249. Lavie CJ, Milani RV, Verma A, O'Keefe JH, (2009). C-reactive protein and cardiovascular diseases--is it ready for primetime? *Am J Med Sci*. 2009 Dec;338(6):486-92.
250. Khuseyinova N, Koenig W, (2006). Biomarkers of outcome from cardiovascular disease. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Oct;12(5):412-9.
251. Johnson DW, Wiggins KJ, Armstrong KA, Campbell SB, Isbel NM, Hawley CM, (2005). Elevated white cell count at commencement of peritoneal dialysis predicts overall and cardiac mortality. *Kidney Int*. 2005 Feb;67(2):738-43.
252. Willems JM, Trompet S, Blauw GJ, Westendorp RG, de Craen AJ, (2010). White Blood Cell Count and C-Reactive Protein Are Independent Predictors of Mortality in the Oldest Old. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Jan 27. [Epub ahead of print].
253. Qu HY, Xiao YW, Jiang GH, Wang ZY, Zhang Y, Zhang M, (2008). Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia. *Pharm Res*. 2009 Apr;26(4):958-64. Epub 2008 Dec 10.
254. Gupta S, (2004). Does aggressive statin therapy offer improved cholesterol-independent benefits compared to conventional statin treatment? *Int J Cardiol*. 2004 Aug;96(2):131-9.
255. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, Arikan S, Pirinccioglu AG, Bahceci S, (2009). Levels of proinflammatory cytokines and hs-CRP in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol*. 2009 Oct;64(5):603-9.
256. Ascer E, Bertolami MC, Venturinelli ML, Buccheri V, Souza J, Nicolau JC, Ramires JA, Serrano CV Jr, (2004). Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2004 Nov;177(1):161-6.
257. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IB, Loro VL, Schetinger MR, (2009). Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem*. 2009 May;42(7-8):666-71. Epub 2009 Feb 4.
258. Koshiyama H, Taniguchi A, et al., (2008). Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *J Atheroscler Thromb*. 2008 Dec;15(6):345-50. Epub 2008 Dec 11.
259. Ikewaki K, Terao Y, Ozasa H, Nakada Y, Tohyama J, Inoue Y, Yoshimura M, (2009). Effects of atorvastatin on nuclear magnetic resonance-defined lipoprotein subclasses and inflammatory markers in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2009 Mar;16(1):51-6. Epub 2009 Mar 5.
260. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB, (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999 Dec 8;282(22):2131-5.
261. Huang ZS, Chien KL, Yang CY, Tsai KS, Wang CH, (2001). Peripheral differential leukocyte counts in humans vary with hyperlipidemia, smoking, and body mass index. *Lipids*. 2001 Mar;36(3):237-45.

262. **Martinez LR, Miname MH, Bortolotto LA, Chacra AP, Rochitte CE, Sposito AC, Santos RD, (2008).** No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008 Sep;200(1):83-8. Epub 2008 Feb 5.
263. **Huang ZS, Chien KL, Yang CY, Tsai KS, Wang CH, (2001).** Peripheral differential leukocyte counts in humans vary with hyperlipidemia, smoking, and body mass index. *Lipids*. 2001 Mar;36(3):237-45.
264. **Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A, (2008).** Blood monocyte count is a predictor of total and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2008;110(4):c235-43. Epub 2008 Oct 31., [fulltext3](#).
265. **Berrahmoune H, Herbeth B, Lamont JV, Lambert D, Blankenberg S, Tiret L, FitzGerald PS, Siest G, Visvikis-Siest S., (2007).** Association of classical and related inflammatory markers with high-sensitivity C-reactive protein in healthy individuals: results from the Stanislas cohort. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(10):1339-46.
266. **Erlinger TP, Guallar E, Miller ER 3rd, Stolzenberg-Solomon R, Appel LJ, (2001).** Relationship between systemic markers of inflammation and serum beta-carotene levels. *Arch Intern Med*. 2001 Aug 13-27;161(15):1903-8.
267. **Hozawa A, Jacobs DR Jr, Steffes MW, Gross MD, Steffen LM, Lee DH, (2007).** Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) study. *Clin Chem*. 2007 Mar;53(3):447-55. Epub 2007 Jan 18.
268. **Seljefflot I, Arnesen H, Brude IR, Nenseter MS, Drevon CA, Hjermann I, (1998).** Effects of omega-3 fatty acids and/or antioxidants on endothelial cell markers. *Eur J Clin Invest* 1998;28:629–635. [[PubMed: 9767357](#)].
269. **Meydani SN, Wu D, Santos MS, et al., (1995).** Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence. *Am J Clin Nutr* 1995;62(suppl):1462S–76S.
270. **Simona B, Durazzo M, Gambino R, Berutti C, Milanese N, Caropreso A, Gentile L, Cassader M, Cavallo-Perin P, Pagano G, (2008).** Associations of dietary and serum copper with inflammation, oxidative stress, and metabolic variables in adults. *J Nutr*. 2008 Feb;138(2):305-10.
271. **Ferns GAA, Lamb DJ, Taylor A, (1997).** The possible role of copper ions in atherogenesis: the Blue Janus. *Atherosclerosis*. 1997;133:139–52.
272. **Bremner I,(1998).** Manifestations of copper excess. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:S1069–73.,
273. **Ferns GAA, Lamb DJ, Taylor A, (1997).** The possible role of copper ions in atherogenesis: the Blue Janus. *Atherosclerosis*. 1997;133:139–52.
274. **Zemel MB, Sun X, (2008).** Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans. *J Nutr*. 2008 Jun;138(6):1047-52.
275. **Acuff RV, Cai DJ, Dong ZP, Bell D, (2007).** The lipid lowering effect of plant sterol ester capsules in hypercholesterolemic subjects. *Lipids Health Dis*. 2007 Apr 9;6:11.
276. **Devaraj S, Autret BC, Jialal I, (2006).** Reduced-calorie orange juice beverage with plant sterols lowers C-reactive protein concentrations and improves the lipid profile in human volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2006 Oct;84(4):756-61.
277. **Benito P, Caballero J, Moreno J, Gutiérrez-Alcántara C, Muñoz C, Rojo G, Garcia S, Soriguer FC, (2006).** Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2006 Aug;25(4):581-7. Epub 2006 May 15.
278. **Madsen T, Christensen JH, Blom M, Schmidt EB, (2003).** The effect of dietary n-3 fatty acids on serum concentrations of C-reactive protein: a dose-response study. *Br J Nutr*. 2003 Apr;89(4):517-22.
279. **Fonollá J, López-Huertas E, Machado FJ, Molina D, Alvarez I, Marmol E, Navas M, Palacín E, García-Valls MJ, Remón B, Boza JJ, Marti JL, (2009).** Milk enriched with "healthy fatty acids" improves cardiovascular risk markers and nutritional status in human volunteers. *Nutrition*. 2009 Apr;25(4):408-14. Epub 2008 Dec 11.
280. **Lavie CJ, Milani RV, Verma A, O'Keefe JH, (2009).** C-reactive protein and cardiovascular diseases--is it ready for primetime? *Am J Med Sci*. 2009 Dec;338(6):486-92.
281. **Gomes MB, Cobas RA, Nunes E, Castro-Faria-Neto HC, da Matta MF, Neves R, Tibiriçá E, (2009).** Plasma PAF-acetylhydrolase activity, inflammatory markers and susceptibility of LDL to in vitro oxidation in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Jul;85(1):61-8. Epub 2009 May 22.

282. **Khakpour H, Frishman WH, (2009).** Lipoprotein-associated phospholipase A2: an independent predictor of cardiovascular risk and a novel target for immunomodulation therapy. *Cardiol Rev.* 2009 Sep-Oct;17(5):222-9.